This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

**Usage guidelines**

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

**About Google Book Search**

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

**Über dieses Buch**

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

**Nutzungsrichtlinien**

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

**Über Google Buchsuche**

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD STOR
G151 .B98 1897
Die hefen als krankheitserreger / von Ot
24503329830

# Die Hefen als Krankheitserreger

von

Dr. **Otto Busse,**
Privatdocent für Pathologie und pathologische Anatomie in Greifswald.

*Mit 3 lithographirten Doppeltafeln und 9 Figuren im Text.*

**Berlin 1897.**
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

G 151
B 98
1897

LANE
MEDICAL LIBRARY
LEVI COOPER LANE FUND

# Die

# Hefen als Krankheitserreger

von

Dr. **Otto Busse,**
Privatdocent für Pathologie und pathologische Anatomie in Greifswald.

*Mit 2 lithographirten Buntlafeln und 9 Figuren im Text.*

LANE LIBRARY

**Berlin 1897.**
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

Alle Rechte vorbehalten!

LANE LIBRARY

G151
B98
1897

Seinem hochverehrten Lehrer

# Herrn Professor Dr. Paul Grawitz

in aufrichtiger Dankbarkeit

gewidmet

vom

**Verfasser.**

708

und Kokken aufgefunden und beschrieben. Zahlreiche Infektionskrankheiten sind auf Bakterien als Erreger zurückgeführt worden, andere Krankheiten sind durch diese Untersuchungen erst als Infektionskrankheiten wenn auch nicht gerade erkannt, so doch über allen Zweifel erhaben festgestellt worden.

Der Umstand aber, dass es immer wieder Schizomyceten waren, die man als die Krankheitserreger ermittelte, veranlasste wohl weite Kreise zu der Annahme, dass Infektionserreger überhaupt mit Bakterien gleichbedeutend seien, man ging dann an die Untersuchung der Krankheiten vielfach mit der vorgefassten Meinung heran, dass deren Erreger unter den Spaltpilzen gefunden werden müssten. Angesichts der grossartigen, Schlag auf Schlag erfolgenden Entdeckungen der Koch'schen Schule traten die Beobachtungen anderer Forscher mehr und mehr zurück, durch welche gezeigt worden war, dass noch andere Mikroorganismen, wie gerade Bakterien krankheitserregend wirken könnten. Man hatte sich sich vielfach an eine gewisse Einseitigkeit der Auffassung gewöhnt. Kulturen von Schimmelpilzen z. B. werden gewöhnlich als unliebsame Verunreinigungen auf den Nährböden empfunden und nicht weiter berücksichtigt, trotzdem doch Grohé, Grawitz u. A. zur Genüge dargethan haben, dass es auch in der Gattung der Fungi pathogene Arten giebt. Geradezu typisch ist in dieser Beziehung die Geschichte der Malariaplasmodien. Schon im Jahre 1881 beschrieb Laveran die im Blute der Fieberkranken gefundenen, fremdartigen Gebilde und stellte fest, dass aus ihrem ganz regelmässigen Vorkommen bei Intermittens auf eine ätiologische Beziehung derselben zu der Krankheit geschlossen werden, müsste. Seine Angaben blieben lange Zeit unbeachtet und Klebs und Tommassi-Crudeli trugen dem allgemeinen Bedürfniss nach einem Bacillus als Grund für diese Krankheit Rechnung, als sie aus der Luft der Pontinischen Sümpfe einen Bacillus züchteten und ohne Rücksicht auf die genauen Beobachtungen von Laveran erklärten, dies sei der Erreger der Malaria. Erst viele Jahre später, nachdem durch die Untersuchungen von Marchiafava, Celli, Golgi u. A. die Angaben Laveran's bestätigt und ergänzt worden waren, liess man die Klebs'schen Bacillen definitiv fallen und erkannte die Plasmodien als die Urheber der Malaria an.

Ich habe die Meinung, dass diese einseitige Annahme, dass immer Bakterien die Erreger der Krankheiten bilden müssten, noch in anderen Fällen der objektiven, vorurtheilslosen Erforschung einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten hinderlich geworden ist. Es bleibt doch im höchsten Grade auffällig, dass es trotz der grossen Zahl hervorragender Bakteriologen und trotz der hohen Vervollkommnung der Untersuchungsmethode nicht gelingen will, die Ursache für ganze Gruppen gerade der häufigsten epidemischen und sonstigen Infektionskrankheiten aufzufinden.

Die sogenannten exanthematischen Krankheiten, die Syphilis, die Pocken und viele andere sind in ihrer Aetiologie noch völlig dunkel und ich meine, der Umstand, dass trotz zahlreicher darauf gerichteter Untersuchungen für diese Krankheiten kein Bacterium bisher als Erreger anerkannt worden ist, legt den Gedanken einigermaassen nahe, dass hier die Untersuchung nach falscher Richtung hin geführt worden ist, dass eben nicht Bakterien die Ursache sind.

Ist nun schon jede Arbeit unzweifelhaft wichtig, welche uns mit einer neuen pathogenen Art aus der Klasse der Schizomyceten bekannt macht, so gilt dies in ganz besonderem Maasse von solchen Arbeiten, die ganz neue Klassen von niederen Lebewesen in die Pathologie einführen, weil sie der oben gekennzeichneten Einseitigkeit ätiologischer Untersuchungen entgegenarbeiten und die Veranlassung werden, auch solche Culturen auf den Nährböden zu beachten und in den Bereich der Untersuchungen hineinzubeziehen, die man bis dahin ohne weiteres für saprophytisch angesehen und gänzlich vernachlässigt hatte.

Diesem Loose der gänzlichen Missachtung waren bisher ganz besonders die Blastomyceten verfallen, durch eine Reihe von Arbeiten, die weiter unten im Einzelnen gewürdigt werden sollen, glaubte man sich genügend davon überzeugt zu haben, dass die Hefen absolut unschuldig wären und nur allerhöchstens durch Zersetzung gährungsfähiger Substanzen katarrhalische Reizung der Darmschleimhaut hervorrufen könnten. Dieser Standpunkt ist heute nicht mehr haltbar, nachdem es mir schon im Jahre 1894 gelungen ist, eine auf Mensch und Thier pathogen und tödtlich wirkende Hefe aufzufinden, und nachdem im Anschluss an diese meine Arbeiten in der Zwischenzeit noch eine ganze Reihe weiterer pathogener Blastomyceten beschrieben worden ist. Diese Befunde sind aus dem Grunde um so wichtiger, weil die Hefen im Thierkörper ohne Anwendung specifischer Färbungsmethoden ganz ausserordentlich leicht übersehen werden können. Sie färben sich nämlich entweder überhaupt nicht, z. B. bei Anwendung von Carminfarben, und dann sind sie natürlich gar nicht zu erkennen, oder aber sie färben sich genau oder ganz ähnlich wie Gewebskerne, und dann sind sie, weil sie auch die Grösse und Gestalt von Kernen haben, ganz ungeheuer schwer von den Kernen zu unterscheiden und als etwas fremdartiges herauszufinden. Ich bin daher der festen Meinung und alle diejenigen, die über eigene Erfahrung und Beobachtung auf diesem Gebiet verfügen, schliessen sich völlig dieser Meinung an, dass die Hefen noch berufen sind, eine weit grössere Rolle in der Pathologie zu spielen, als wie man nach den relativ wenigen Mittheilungen bisher vermuthet. Da ich nun der Ansicht bin, dass man in weiteren Kreisen diesem Gegenstande noch nicht diejenige Beachtung schenkt, die ihm nach seiner Wichtigkeit zukommt, so halte ich es im Interesse der Sache für geboten, alles das, was wir bisher über die Pathogenität

der Hefen in Erfahrung gebracht haben, sorgfältig zusammenzustellen und dabei die Aufmerksamkeit auf das Wesentliche gebührend hinzulenken. Ich werde mich ganz besonders davor zu hüten suchen, dass ich meinerseits, in das entgegengesetzte Extrem verfallend, den Hefen gar zu viel Bedeutung beilege. Ich werde mich vielmehr bemühen in der folgenden Darstellung ganz objectiv und bestimmt anzugeben, was thatsächlich ermittelt und was nur vermuthet wird, wie weit die Untersuchungen beweisend sind, bezüglich welche Bedenken und Einwände vernünftiger Weise dagegen erhoben werden müssen. Ich werde bestrebt sein, genau anzugeben, welche Schlüsse aus den bisher angestellten Versuchen gefolgert werden können und wie weit die Beobachtungen, bezüglich nach welcher Richtung hin sie zur Fortsetzung der Untersuchungen auffordern.

So glaube ich durch eine objective, von überschwänglicher Phantasterei freie Sammlung und Sichtung des vorhandenen Materials einmal die Sache selbst am besten zu fördern und dann zum andern allen, die sich mit dem Gegenstande beschäftigen oder über den Stand der Frage orientiren wollen, am meisten zu nützen und am zweckmässigsten entgegenzukommen.

Die erste Mittheilung, die von pathogenen Hefen handelte, veröffentlichte ich im August des Jahres 1894 unter dem Titel „Parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung“ im Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. Eine ausführliche Schilderung des ganzen Krankheitsverlaufes mit Einschluss der charakteristischen Eigenschaften des Erregers sowie seiner Wirkung auf Thiere, liess ich dieser vorläufigen Mittheilung folgen, solbald ich mich durch die Obduction von den ganz aussergewöhnlichen Veränderungen dieser eigenartigen Erkrankung aufs neue überzeugt hatte. Ich habe mich bei meinen Abhandlungen besonders in der Beifügung von Abbildungen beschränken müssen und habe den Eindruck, als ob gerade diese Beschränkung, das Fehlen mancher häufig wiederkehrenden Formen unter meinen Zeichnungen, Grund dafür geworden ist, dass dieselben noch vielfach in den Präparaten verkannt werden. Ich werde deshalb hier das Versäumte nachholen und eine erschöpfende Darstellung des von mir als Saccharomykosis beschriebenen Krankheitsfalles geben.

Ich isolirte die Hefe aus einem Erkrankungsherde der linken Tibia einer 31jährigen Frau. Bei dieser stellte sich im Verlaufe des 3. Wochenbettes im Oktober 1893 eine schmerzhafte Stelle an der vorderen Kante des Schienbeins an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel ein. Die Frau war von Jugend auf kränklich gewesen, hatte namentlich an Skrophulose mit Bindehautkatarrhen und erheblichen Drüsenschwellungen gelitten. Die Eltern sind beide gesund, ebenso der Mann

und die beiden ältesten Kinder. Das letzte Kind war von vornherein schwächlich und starb auch lediglich infolge des kümmerlichen Ernährungszustandes im 11. Monat. Die oben besagte Stelle am Schienbein, die sich in der ersten Zeit nur durch eine leichte Röthung dem Auge bemerkbar machte, nahm mit der Zeit an Grösse zu, es trat eine Vorwölbung ein, die in den ersten Monaten fest und derb anzufühlen war, mit der Zeit aber weicher wurde und dann Fluktuation erkennen liess. Im März trat plötzlich auch eine starke Schwellung des Kniees mit Erguss ins Gelenk auf, die aber nach einigen Wochen spontan zurückging. Da die Schmerzen dauernd zunahmen und die „Geschwulst" unaufhörlich auf Kosten des Knochens, der dabei eingeschmolzen wurde, wuchs, so folgte die Patientin dem Rath ihres behandelnden Arztes, des Herrn Dr. Brüning in Anklam und suchte die Hilfe der Greifswalder Universitätsklinik auf, woselbst am 15. Juni 1894, ohne dass man zu einer sicheren Diagnose gekommen war, von Herrn Geheimrath Helferich zunächst Incision und dann Excision der erkrankten Theile vorgenommen wurde. Das herausgeschnittene Material wurde dem Greifswalder pathologischen Institut überwiesen und es wurde nun durch histologische Untersuchung, Kultur und Thierversuch festgestellt, dass die Erkrankung durch eine Hefeart hervorgerufen wurde, die sich auch für Thiere pathogen erwies.

Der Wundverlauf war kein normaler. Die Anfangs mit einander verklebten Wundränder brachen alsbald von der Tiefe her wieder auf, indem sich aus einer Höhle eiterähnliche Flüssigkeit entleerte. Die Haut wurde durch eine eiterähnliche Einschmelzung des Unterhautfettgewebes weithin unterminirt, die Nähte schnitten durch, indem sich auch um die Stichkanäle herum ähnliche Einschmelzungen des Gewebes bildeten. Auch in dieser Erweichungsflüssigkeit waren die in frischen Präparaten sehr leicht erkennbaren Hefen in grosser Zahl zu finden. Auf ihren Wunsch wurde die Patientin im ungeheilten Zustande nach Hause entlassen, woselbst die Zerstörungen in der Operationswunde andauernd fortschritten. Inzwischen waren auch noch andere Stellen des Körpers erkrankt.

Schon während ihres Aufenthaltes in der Klinik waren eigenthümliche Ulcerationen im Gesichte aufgetreten. Es bildeten sich in der Haut der Stirn anfangs kleine an Aknepusteln erinnernde Knötchen, die central eitrig zerfielen und sich ganz langsam vergrösserten. Herr Dr. Buschke, Assistenzarzt der chirurgischen Klinik, stellte fest, dass auch hierin die von mir als Hefe erkannte Ursache des ganzen Krankheitsprocesses zu finden war, ich habe sie meinerseits am 9. Oktober 1894 vom Grunde der inzwischen sehr erheblich vergrösserten Ulcerationen züchten können.

Die Anfangs kreisrunden Geschwüre verloren allmälig, indem

weiterer Ausdehnung mehrere konfluirten, ihre runde Form, behielten aber ihren gewulsteten Rand. Trotz sorgfältigster Behandlung liess sich eine Heilung der Geschwüre nicht erzielen. Auch auf der Cornea trat central ein kleines mit klarer Flüssigkeit gefülltes Bläschen auf, das ebenfalls zerfiel und zum Geschwür wurde. Auch in diesen Bläschen hat Herr Dr. Buschke die Hefen nachgewiesen.

Mit der Zeit wurden auch noch die rechte Ulna und die linke 6. Rippe von der Krankheit ergriffen. An der äusseren Kante der Ulna, die man durch die atrophische Haut der inzwischen stark abgemagerten Patientin vorzüglich abtasten konnte, bemerkte man dicht unterhalb des Ellenbogens eine durch den Finger leicht konstatirbare, etwa daumengrosse Delle, über welcher die Haut durch eine weiche, fluktuirende Masse emporgehoben war und leichte entzündliche Röthung zeigte. Auf diesen Herd, der etwa in 4 Wochen entstanden war, wurde von Herrn Dr. Brüning in meinem Beisein am 9. Oktober eingeschnitten. Es entleerten sich einige Cubikcentimeter eines dicken, rahmigen Eiters, der reichlich mit Blut untermischt war. Von dem Eiter wurde auf die verschiedenartigsten Nährböden ausgesät, es entstanden eine grosse Zahl von Hefekolonien, aber keine Kulturen irgend welcher anderer Eitererreger, insbesondere wuchsen weder Staphylokokken noch Streptokokken, was hier besonders hervorgehoben sein mag. Ich konnte wenige Tage später Herrn Geheimrath Löffler für das Greifswalder hygienische Institut eine Aussaat dieses Eiters auf gewöhnlicher, neutraler Bouillongelatine ohne weiteres als Reinkultur meiner pathogenen Hefen übergeben.

Der Herd an der Rippe war am 9. Oktober noch klein, wuchs aber dann später sehr schnell und sehr beträchtlich unter Einschmelzung des Knochens. Andere schmerzhafte Stellen bildeten sich an der Ileo-Coecalgegend und am Nacken heraus, wo zwar objektiv keine Veränderungen nachzuweisen waren, die aber zusammen mit dem Herde an der Rippe, der Kranken so starke Schmerzen bereiteten, dass man nur durch Darreichung immer stärkerer Dosen von Morphium wenigstens vorübergehend Schlaf erzielen konnte.

Das Allgemeinbefinden der Patientin wurde stetig schlechter, sie magerte mehr und mehr ab, bei zunehmender Schwäche stellte sich nach und nach Singultus und häufiges Erbrechen zum Theil blutiger Massen ein. Der Puls war bis zum letzten Tage voll und regelmässig. Der Urin erwies sich noch bei der zum letzten Male im Oktober vorgenommenen Untersuchung frei von Zucker und Eiweiss, war aber im November öfter mit Blut vermischt.

Temperatursteigerungen wurden nur vorübergehend Abends bis zur Höhe von 38,5° C. bemerkt, für gewöhnlich war die Temperatur normal.

Der Tod trat am 28. November 1894, also 13 Monate nachdem die ersten Krankheitssymptome an der Tibia aufgetreten waren, unter den Erscheinungen des zunehmenden Marasmus ein, die Sektion wurde von mir am 30. November morgens 7 Uhr in der Wohnung der Patientin ausgeführt.

Aus dem Sectionsprotokolle hebe ich Folgendes hervor:

An der Aussenseite und Vorderfläche der linken Tibia befindet sich ein tief in den Knochen hineingehendes Geschwür, dessen Wände von gelblich-rothem Granulationsgewebe ausgekleidet, dessen Grund mit schmierigem Eiter belegt ist. Das linke Knie ist dick und prall gespannt. Grössere und kleinere Geschwüre bestehen auf der rechten Stirnhälfte unmittelbar über dem Auge und an dem rechten Warzenfortsatze. Die Begrenzungen der Geschwüre zeigen nirgends wallartig erhobene oder gezackte Ränder, sondern sind glatt. In der Umgebung der Geschwüre an der Stirn lässt sich Fluktuation unter der Haut besonders des oberen Augenlides wahrnehmen. Auf eine Eröffnung muss leider verzichtet werden, nach Angabe der bei der Sektion anwesenden Todtenfrau hat sich aus dieser Stelle beim Waschen der Todten eine grosse Menge dickflüssigen, mit Blut vermischten Eiters entleert.

Auch am oberen Drittel der Ulnarseite des rechten Unterarms besteht ein ähnliches Geschwür, das tief in die Ulna hineingeht. Auf der linken Brustseite wölbt sich in der Mamillarlinie in Höhe der 6. Rippe die Haut etwas vor, der palpirende Finger bemerkt hier eine mindestens hühnereigrosse, weiche, fluktuirende Geschwulst, die die Rippe auf eine Strecke von $2^1/_2$ cm Länge beträchtlich abgeschmolzen und verdünnnt hat.

In der linken Achselhöhle liegt eine gut gänseeigrosse, rundliche, weiche aber nicht fluktuirende Geschwulst.

Die Milz ist mit der Nachbarschaft theilweise verwachsen, die Oberfläche ist glatt, die Kapsel straff gespannt, grauweiss, nicht durchscheinend. Die Milz misst 12,5 cm in der Länge, 8 cm in der Breite, 4,5 cm in der Dicke. Ungefähr in der Mitte des Rückens fällt eine runde grauweisse Stelle auf, in deren Bereich die Kapsel leicht nach aussen vorgewölbt ist. Beim Aufschneiden des Organes findet sich an dieser Stelle in dem sonst braunrothen Parenchym ein etwa wallnussgrosser, grauweisser Knoten, der sich weich anfühlt und sich gegen die Umgebung scharf absetzt. Ein genau so aussehender nur etwas kleinerer Knoten liegt 1 cm unter dieser Stelle mehr in der Mitte der Milz und ein dritter etwa haselnussgrosser Herd etwas davon entfernt. Alle drei Knoten sind, abgesehen von kleinen zentralen Erweichungen, in ihrer Consistenz fester als der übrige Theil der sich weich anfühlenden Milz. Die Pulpa derselben quillt über die Schnittfläche vor, Trabekel- und Follikelzeichnung ist undeutlich.

Die linke Niere ist von einer äusserst geringen, rostbraunen Fettkapsel umgeben. Nach der Herausnahme bemerkt man, dass dieselbe in dem unteren Theile und besonders auf der Hinterseite von einer eigenthümlich dickflüssigen, eiterähnlichen Masse durchsetzt ist, die auch zum Theil zwischen Capsula fibrosa und Nierenparenchym eingedrungen ist. Beim Versuche die Kapsel abzuziehen zeigt sich, dass auch die äusseren Theile der Rindensubstanz zerstört und in eine grauweisse, dickflüssige Masse verwandelt sind. Um das Präparat zu erhalten, wird von dem weiteren Abziehen der Kapsel Abstand genommen. Die Niere ist 12,5 cm lang, 6,5 cm breit, 4,5 cm dick. In Bezug auf die Consistenz bieten obere und untere Hälfte merkliche Verschiedenheiten dar. Während sich die obere Hälfte ziemlich fest wie eine normale Niere anfühlt, ist die untere Hälfte ganz ungemein weich. In diesem Theile findet sich beim Aufschneiden ein kugelförmiger, 4 cm im Durchmesser haltender

gelber Herd[1]), der mit einer weisslichen, weichen Masse erfüllt ist, die in ihrem Aussehen an erweichten Käse oder an verfetteten Eiter, wie wir ihn in ganz alten, eingedickten Abscessen finden, erinnert. Dieser Herd setzt sich nicht scharf gegen die Nachbarschaft ab, geht vielmehr ganz allmälig in normale Nierensubstanz über, die ihn oben und unten umgiebt; seitlich reicht er an die, wie oben beschrieben, in diesem Bezirke ähnlich veränderte Capsula fibrosa und bis an den Hilus der Niere. Die Peripherie des Herdes ist weniger weich als die Mitte, wo sich einzelne verflüssigte Bezirke finden. In der Umgebung dieses grossen Herdes liegen noch einige kleinere, bis haselnussgrosse, ähnliche Herde. Eine Communication zwischen ihnen lässt sich nicht nachweisen.

Die noch erhaltene Nierensubstanz ist anämisch, die Rinde ist transparent, die Marksubstanz dunkler wie die Rinde.

Die rechte Niere zeigt ähnliche Veränderungen, nur weiter vorgeschritten, wie die in der linken. Es findet sich hier schon dicker, rahmiger, eiterähnlicher Brei auf dem Peritoneum der Nierengegend, auch die Infiltration und Zerstörung des Gewebes in der Umgebung der Niere ist weiter ausgedehnt wie auf der linken Seite. Ebenso ist ein ähnlicher Herd wie in der linken vorhanden, nur ist derselbe grösser und enthält mehr erweichten, gelben Brei und liegt hier in der oberen Hälfte der Niere. Diese obere Hälfte ist 5,5 cm dick, die untere dagegen nur 3,5 cm; die Niere ist 12 cm lang, 6,5 cm breit. Das Nierenbecken ist ohne Veränderungen.

Die Beckenorgane sowie die Leber sind durchaus gesund. Intestinaltraktus kann äusserer Umstände halber nicht secirt werden.

Die Organe der Brusthöhle werden vom Bauche aus herausgenommen, dabei entleert sich aus dem linken Pleuraraum eine geringe Menge trüber Flüssigkeit. Die Vorderfläche der linken Lunge ist in der Höhe der 6. Rippe mit der Brustwand verklebt, die Spitze fest verwachsen.

Das Herz zeigt ausser einer totalen Synechie beider Pericardialblätter und einem ziegelrothen Parietalthrombus in der Spitze des linken Ventrikels normale Verhältnisse.

Die Pleura der linken Lunge ist in ihrem grösseren Theile von spiegelndem Glanz und durchscheinend, nur in ihrem oberen Bezirke findet man kleinere verdickte Stellen, an denen derbe fibröse Stränge inseriren. Ausserdem findet sich auf der Vorderfläche des Unterlappens, dort wo sie dem erkrankten Theile der 6. Rippe angesessen hat, eine etwa fünfmarkstückgrosse Fläche, die mit dicker, opaker nicht ganz weicher Fibrinmasse bedeckt ist. Diese Schicht ist im Centrum am dicksten und verliert sich, allmälig flacher werdend, nach den Rändern hin. An einzelnen Stellen lassen sich kleinste rothe Blutgefässe in und unter dem Fibrin erkennen. Auch die unteren Theile des stumpfen Randes sind mit Fibrin bedeckt. An der Basis der Lunge besteht eine tiefe Einziehung der Oberfläche, die an dieser Stelle weiss und undurchsichtig ist und sich derb anfühlt. Beim Einschneiden auf diese Stelle kommt man in eine vielkammerige bis haselnussgrosse Höhle, die von dicker Membran umgeben und mit schmierigem, dickflüssigem, trübem, röthlichbraunem Inhalte erfüllt ist. In der Spitze finden sich einige bohnengrosse Lungensteine, die von schiefrig indurirtem Gewebe umgeben sind. Sonst ist das Lungengewebe, abgesehen von einigen atelektatischen Stellen und etwas Hypostase des Unterlappens durchaus normal und lufthaltig. Bronchien zeigen etwas Katarrh. Die Arterien und Venen normal. Am Hilus sind einige total verkreidete Lymphdrüsen.

---

1) Ich vermeide absichtlich den Ausdruck Abscess, bin aber wegen der Bezeichnung einigermassen in Verlegenheit, der Herd sieht keineswegs wie ein Abscess aus, ist auch kein Tumor, er ähnelt vielleicht im Aussehen am meisten schon etwas verflüssigten Käseherden in Lymphdrüsen.

Die Pleura der rechten Lunge ist in den unteren und hinteren Partien ebenfalls mit Fibrin bedeckt und enthält im Mittellappen sehr zahlreiche, miliare, grauweisse Knötchen, die wie Tuberkeln aussehen. Die Lunge selbst ist in ihren oberen Theilen abgesehen von der Spitze lufthaltig, im Unterlappen besteht eine hypostatische Pneumonie.

Die erheblichste Veränderung ist an der Spitze zu finden, hier sieht man einen hühnereigrossen, festen Knoten, der von der Umgebung scharf abgesetzt ist und durch dicke, schiefrig gefärbte, zum Theil verkalkte Balken in verschiedene Fächer oder Kammern getheilt wird. Diese Kammern enthalten einen weissen, meist trocknen, weichen Inhalt, der an einzelnen Stellen central verflüssigt ist. Dieser ganze Herd lässt sich auf grosse Strecken hin mit leichter Mühe von dem umgebenden, wenig veränderten Lungengewebe trennen, man kann ihn beinahe herausheben, ohne dass aber etwa eine pyogene Membran, noch überhaupt ein durch interstitielle Entzündung gelieferter Wall zu seiner Abgrenzung ausgebildet wäre.

Die vorerwähnte Höhle an der 6. Rippe wird vom Pleuraraume her eröffnet, es entleeren sich etwa 70 ccm eines dickflüssigen, sehr zähen, bräunlich-gelben, mit Blut vermischten Eiters. Ein Theil davon wird in einem Röhrchen aufgefangen, ein Stück der Rippe wird mit der Knochenscheere herausgeschnitten. Das Stück ist an seinen Enden ringsum von dicken, sehr verschieden konsistenten Weichtheilen umgeben, in der Mitte dagegen ist der Knochen auf eine $2^1/_2$ cm lange Strecke bis zu Federkielumfang verdünnt, von Periost und anderen Weichtheilen völlig entblösst. Dieser Theil sieht aus wie ein Rindensequester und zeigt wie dieser zahlreiche scharfe Spitzen und Kanten.

Es ist schon erwähnt worden, dass sofort durch die erste Untersuchung im Juni 1894 der Krankheitsfall als etwas ganz Besonderes erkannt und in seiner Aetiologie aufgeklärt worden ist. Das am 15. Juni dem pathologischen Institut übersandte Präparat stellte die Wandung einer etwa gänseeigrossen Höhle dar, die, wie uns mitgetheilt wurde, mit eiterähnlicher, blutiger Flüssigkeit gefüllt gewesen war. Uns selbst wurde Eiter nicht mit eingeliefert. Die Innenfläche der Höhle sah aber absolut nicht aus wie eine gewöhnliche Abscesswand. Zwar waren die obersten Schichten auch fast völlig verflüssigt, aber sie sahen doch nicht so schmierig gelb aus, wie mit Eiter bedeckte pyogene Membranen, vielmehr erinnerte ihr Aussehen am meisten an den Durchschnitt sehr weicher Riesenzellensarkome. Die Farbe entsprach ganz und gar dem eigenthümlichen rothbraunen, an Terre de Siena erinnernden Tone, der den Riesenzellensarkomen eigen zu sein pflegt. Ich trug deshalb auch kein Bedenken, die Diagnose auf erweichtes Riesenzellensarkom zu stellen, um so mehr, als ein sofort angefertigtes, frisches Zupfpräparat thatsächlich die Anwesenheit von sehr zahlreichen, grossen und kleinen Riesenzellen darthat. Ein frischer Schnitt jedoch, den ich durch die etwa 1,5—2 cm dicke Wand legte, überzeugte mich, dass ein Sarkom in dem gewöhnlichen Sinne des Wortes nicht vorliegen könnte, dass vielmehr die ganzen Veränderungen mehr das Product einer chronischen Entzündung, als eine Geschwulstentwicklung sein müssten. Die äussere Lage der Höhlenwand, nämlich, diejenige, die der mitentfernten Knochenlamelle direkt auf

erinnerte in ihrem Aussehen viel mehr an Narbengewebe als an Sarkomgewebe, und mikroskopische Schnitte, zumal von gehärteten Präparaten, bestätigten dies vollkommen. Man konnte in der Wand demgemäss deutlich zwei, völlig von einander verschiedene Schichten unterscheiden; die eine äussere, die aus mehr oder minder kernarmem fibrösem Gewebe bestand, und eine innere, sehr zellenreiche weiche Schicht, mit ungewöhnlich zahlreichen Riesenzellen und reicher Vascularisation. Beide Schichten waren nicht durch eine scharfe Grenze von einander getrennt, sondern gingen vielmehr ganz allmälig in einander über.

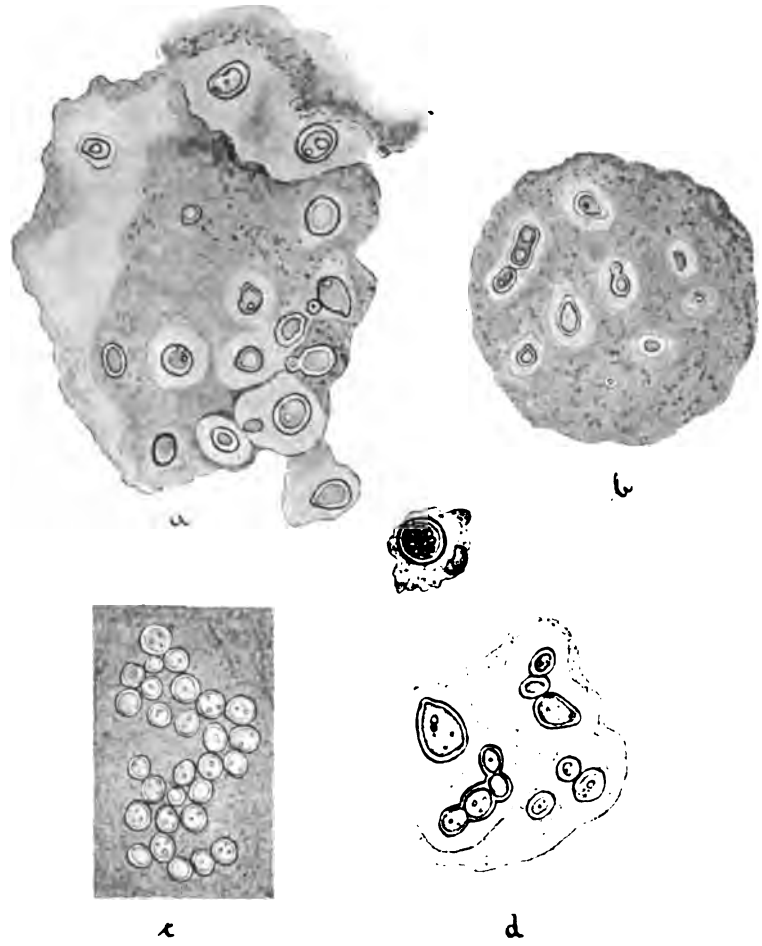
Aber auch zu dem gewöhnlichen Bilde von chronischer Entzündung mit Uebergang in Eiterung passte das mikroskopische Aussehen ebensowenig wie das makroskopische. Wir haben hier eben ein ganz aussergewöhnliches Krankheitsbild vor uns, das sich in keines der bekannten geläufigen Schemata so ohne Weiteres einfügen will. Man findet einerseits neben wirklichen Eiterkörperchen zahlreiche hochentwickelte Zellen mit bläschenförmigem Kern und Riesenzellen, die wir in gewöhnlichen Abscessen doch nicht antreffen, andererseits spricht gegen die Auffassung, dass ein erweichtes Sarkom vorliegen könnte, die Anwesenheit der Eiterkörperchen und das Fehlen jeder Fettmetamorphose oder sonstiger Degenerationen, wie man sie in erweichten Tumoren findet.

Neben diesen Gewebselementen trifft man nun aber ganz und gar fremdartig aussehende Gebilde, dieselben sind entweder kreisrund oder aber mehr oval gestaltet, haben ein ausserordentlich starkes Lichtbrechungsvermögen, liegen theils innerhalb, theils ausserhalb der Zellen und sind vielfach in so ungeheurer Menge vorhanden, dass sie das mikroskopische Bild vollständig beherrschen und die wenigen Gewebszellen dagegen vollständig verschwinden. Ihr Lichtbrechungsvermögen ist fast so stark wie das von Fetttröpfchen, mit denen man sie wohl, wenigstens eine ganze Zahl von ihnen ganz leicht verwechseln könnte. Andere ähneln im hohen Grade den Kalkkügelchen, die man so häufig auf den Embryonen der Echinokokken antrifft. Sie haben eine sehr verschiedene Grösse. Man trifft Formen, die etwa die halbe Grösse eines rothen Blutkörperchens haben, und andere, die wiederum grosse kubische Epithelzellen an Umfang übertreffen. Besser wie lange Auseinandersetzungen, werden die nachfolgenden Zeichnungen dem Leser einen Eindruck von dem Aussehen der fraglichen Gebilde verschaffen.

Aus den Abbildungen ersieht man, dass zwei ganz verschiedene Haupttypen der Parasiten vorkommen, nämlich erstens nackte Formen (Fig. 1, c), und zweitens eingekapselte Formen. Bei beiden ist die Hefezelle selbst — denn um solche handelt es sich thatsächlich — von einer doppelt contourirten, stark lichtbrechenden Membran umgeben, die bei grossen Formen dicker, bei kleineren entsprechend dünner ist, stets jedoch die Kernmembran in epitheloiden Zellen an Dicke beträchtlich übertrifft.

Innerhalb dieser doppelt contourirten Membran ist das Zellprotoplasma gelegen, das nur bei dem kleineren Theil der Parasiten homogen erscheint, meistens jedoch noch eine oder mehrere stark lichtbrechende kleine Kügelchen enthält, die sich in den Zellen etwa wie die Kernkör-

Fig. 1.




Hefen aus den Knochenherden.
a und b Riesenzellen mit eingelagerten Hefen (Tibia). c eine Gruppe nackter Hefen aus dem Eiter des Rippenherdes. d einige theils intracellulär, theils extracellulär gelegene Hefen.

perchen in Kernen von Krebszellen ausnehmen. Die Form dieser Hefezellen ist zum Theil kugelrund, zum Theil mehr eiförmig; ganz gewöhnlich sieht man dann in dem letzteren Falle, dass die beiden Pole der elliptischen Figur nicht symmetrisch gebogen sind, sondern fast regelmässig an dem einen Ende mehr stumpf, am anderen mehr zugespitzt erscheinen. An diesem zugespitzten Pole sitzt vielfach noch eine zweite,

meist etwas kleinere, an dieser noch eine dritte Hefezelle an, sodass wir hier also kleine Sprossverbände vor uns haben. Bei derartigen Sprossverbänden verhält sich die Membran und das Protoplasma selbst wieder verschieden. Bei einigen ist jede der aneinander haftenden Hefezellen von einer eigenen, vollständig in sich geschlossenen Membran umgrenzt, die Verbände hängen also lediglich durch die Membranen zusammen, bei anderen aber ist die Abschnürung und Trennung noch nicht soweit gediehen, hier besteht noch eine Communication des Protoplasmas beider Zellen durch eine schmale Verbindungsbrücke. Nur der kleinere Theil der Hefen liegt so frei im Gewebe, die grosse Mehrzahl derselben ist von einer bald schmäleren, bald breiteren Zone homogener Substanz umgeben; dieser helle Hof ist eine Kapsel, die meist kugelrund die Hefen umkleidet. Vielfach sind die Kapseln mit einander confluirt, in diesem Falle liegen mehrere Hefen in einem gemeinsamen Lichthofe, der dann natürlich, seiner Entstehung entsprechend, ganz unregelmässige Formen annimmt. Sehr häufig sind z. B. biskuitähnliche Figuren. Die Kapsel ändert weder bei Zusatz von Natronlauge noch von Essigsäure ihr Aussehen.

Diese eigenthümlichen Gebilde lassen sich also züchten und erweisen sich dadurch als Parasiten, und zwar gehören sie in die Klasse der Sprosspilze der Blastomyceten.

Bevor ich nun eine genaue Beschreibung des mikroskopischen Befundes in den verschiedenen Organen gebe, möchte ich mich ganz kurz über das Wesen, Morphologie und Verhalten des Sprosspilzes in den Kulturen aussprechen, um dann, ausgerüstet mit der Kenntniss desselben, erfolgreicher sein Verhalten und sein Wirken in dem Körper von Mensch und Thier verfolgen zu können.

## Die Hefen in den Kulturen.

Die Hefe wächst auf den verschiedensten Nährböden und liefert blendend weisse Kolonien; diese sind kreisrund und sitzen halbkugelförmig der Unterlage auf, sie sind zunächst isolirt, confluiren aber sehr bald und bilden dann in Strichpräparaten eine zusammenhängende, leistenförmige, weisse Erhebung. In frisch bereiteten Nährböden sind die Kolonien feuchter, ja fliessen sogar in aufrecht stehenden Röhrchen etwas nach unten. Jedoch verflüssigen sie die Gelatine nicht. Auf älteren, schon etwas trockenen Nährböden dagegen erscheinen auch die Kolonien von vornherein mehr trocken und wachsen auch nicht so schnell und üppig. Aeltere Kulturen unterscheiden sich von jüngeren, abgesehen von dem grösseren Umfang, durch grössere Trockenheit und besonders auch dadurch, dass über der vorher glatten Leiste der Kultur sowohl nach oben wie nach den Seiten hin kleinere Kolonien wie kleine Protuberanzen hervorragen.

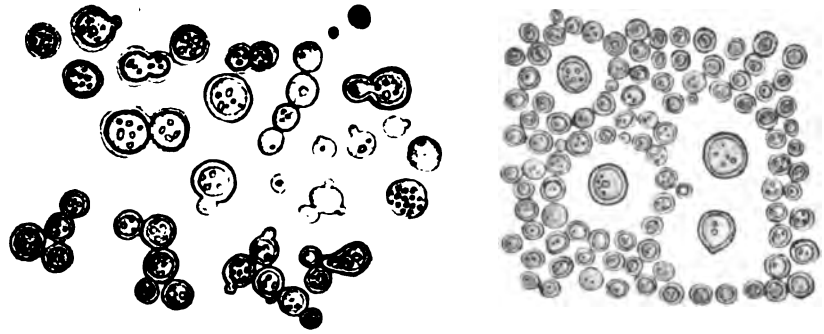
Ganz besonders üppig gedeihen die Hefen auf Bouillongelatine, die mit einem Zusatz von Malzextract versehen ist, nächstdem gedeihen sie auf Kartoffeln, Pflaumendekoktgelatine, Glycerinagar, Agar mit Malzextrakt versetzt, gewöhnlicher Gelatine, Blutserum und Agar. Die Reihenfolge ist der Ueppigkeit des Wachsthums folgend gewählt worden, so dass also daraus hervorgeht, dass die Hefe auf gewöhnlichem neutralem Agar am wenigsten gut gedeiht. Auch in neutraler Fleischbouillon wächst sie sehr üppig. Hier bildet sie einen schleimigen weissen Bodensatz, der ebenso wie im flüssigen Pflaumendekokt eine sehr erhebliche Dicke annehmen kann. In letzterer Flüssigkeit steigt ein Theil des Bodensatzes in älteren Kolonien an die Oberfläche und bildet hier eine schmutzig braune Haut, die aus mehr oder minder degenerirten Hefen gebildet wird.

Kulturen auf Pflaumendekokt und Kartoffeln verlieren mit der Zeit ihre weisse Farbe und nehmen ein schmutzig graubraunes, ja zum Theil geradezu schwarzes Aussehen an. Säet man von diesen Kulturen wieder aus, so entstehen wieder blendend weisse Kolonien. Offenbar nehmen die Hefen in späteren Stadien der Entwicklung Farbstoffe aus den Nährsubstanzen auf. Die Kolonien auf Blutserum sehen mehr transparent, zum Theil fast wasserklar aus.

Wie man sieht ist die Hefe nicht sehr wählerisch in Bezug auf die Beschaffenheit der Nährböden, immerhin theilt sie die bekannte Vorliebe der Blastomyceten für saure Nährmedien.

Auch in Bezug auf die Temperaturen ist sie nicht sehr anspruchsvoll, ich habe sie im Winter im ungeheizten Zimmer bei 6° C. wachsen sehen und habe auch noch bei 40° C. im Brütofen Wachsthum wahrgenommen. Allerdings entstehen bei dieser Temperatur allerlei abortive Formen. Die Membranen sind dünner, die ovalen Formen nehmen mehr zu, die Hefen wachsen vielfach zu kurzen Schläuchen aus.

Fig. 2.



Hefen aus Reinculturen.
Links Gruppen von nackten Hefezellen in verschiedenen Stadien der Entwickelung und Sprossung, rechts einige Hefezellen mit Kapseln aus einer Agarcultur.

Die Vermehrung der Hefen erfolgt, soweit beobachtet, lediglich und ausschliesslich durch Sprossung. Man kann dieses Wachsthum im hängenden Tropfen sich unter den Augen vollziehen sehen. Es tritt an einer Stelle zunächst eine Unterbrechung der Kreislinie durch eine kaum bemerkbare Ausstülpung auf, die aber alsbald deutlicher hervortritt und dann als ein der Mutterzelle knopfartig aufsitzendes Kügelchen erscheint. Dieses nimmt allmählig an Grösse zu. Zunächst besteht noch eine Communication des Innenraumes der Zellen, dann wird die Verbindungsbrücke schmäler, bis schliesslich eine vollständige Abschnürung erfolgt. Doch haften die Hefen für die nächste Zeit noch mit einander fest zusammen. Es tritt nun an einer anderen Stelle der Mutterzelle oder an der Tochterzelle wiederum von neuem derselbe Modus der Neubildung auf und so entstehen denn zusammenhängende Ketten von gleich grossen kugelrunden Hefen, sogenannte Sprossverbände.

An den neugebildeten Hefen fällt in der ersten Zeit die Membran noch weniger auf, die ganze Hefe erscheint als einheitliches, hellglänzendes Gebilde mit homogenem Protaplasma. Erst später tritt die Membran klarer als eine deutlich doppelt konturirte Linie hervor; ich drücke mich absichtlich so unbestimmt aus, weil ich es unentschieden lassen will, ob das bestimmtere Hervortreten der Membran in älteren Hefen hervorgerufen wird durch eine Dickenzunahme derselben oder durch eine gewisse Modification des Zellinnern, durch die das Lichtbrechungsvermögen der beiden Theile etwas verschieden wird. Eine Modification des Protaplasmas während des Lebens tritt auf jeden Fall ein. Man sieht nämlich, dass die vorher homogene Substanz alsbald ein leicht körniges Aussehen annimmt und dann daneben einzelne hellere, glänzende, kleine Pünktchen hervortreten lässt, die Zahl dieser leuchtenden Körperchen ist wechselnd. Anfangs findet man meistens mehrere kleinere, später einzelne grössere, sodass ich den Eindruck gewonnen habe, als ob diese kleine Tröpfchen zu grösseren konfluirten. In späteren Stadien findet auch jedenfalls eine Dickenzunahme der Hefenmembranen statt, wenigstens zeigen die älteren grösseren Hefezellen oft beträchtlich dickere Membranen als wie die jüngeren Formen.

Wofür ich die hellglänzenden Körperchen anzusehen habe, weiss ich nicht sicher anzugeben, auf keinen Fall sind es Sporen. Ich halte es nicht für unmöglich, dass es sich um eine Art Oeltropfen handelt, die von den Hefen gebildet werden. Ich glaube wenigstens manchmal durch Zusatz von Osmiumsäure eine Schwarzfärbung innerhalb der Membranen wahrgenommen zu haben. Wenn die Hefen bei Züchtungen bei hohen Temperaturgraden zu längeren fadenförmigen Ausläufern auszuwachsen beginnen, tritt entschieden eine Abnahme des Glanzes auf und die Zellmembran wird zarter und feiner.

Mit der von H. Möller angegebenen Methode zur Darstellung der

Kerne in Hefezellen lässt sich in diesen Hefen, besonders recht jungen Formen ein Kern deutlich nachweisen[1]).

Die Kerne der Hefen zeigen keine bestimmten, scharf umschriebenen Formen. Es ist dies allen Hefen gemeinsam und bis zum gewissen Grade charakteristisch. In älteren Hefen oder zu Fäden ausgewachsenen Formen gelingt der Nachweis von Kernen schwieriger, oft garnicht.

Trotz Anwendung hoher Brüttemperaturen bis zu 41° C. hin und trotz der Aussaat auf Gipsblöcke und in destillirtes Wasser ist es mir nicht gelungen, die Hefen zur Bildung von Sporen zu veranlassen, wenigstens habe ich nichts gefunden, was ich für Sporen halten möchte.

Um so auffälliger ist die wirklich erstaunlich lange Lebensfähigkeit und Lebensdauer der Hefen, die sich über Monate und Jahre erhält. Von Kulturen, die noch aus dem August des Jahres 1894 stammten, habe ich im November 1896 Aussaten gemacht, die trotz sehr bedeutender Eintrocknung prompt und üppig in der gewöhnlichen Zeit aufgingen. Auch noch am 2. April 1897 angelegte Abimpfungen von einer vom 16. August 1894 stammenden Kultur lieferten schöne Kolonien, ganz als ob dieselben von frischen Kulturen weiter gezüchtet wären. Diese Fähigkeit das Leben so lange zu erhalten ist jedenfalls im hohen Grade beachtenswerth und fällt bei der Abwägung der Gefährlichkeit dieser Hefen recht erheblich mit ins Gewicht.

Hinsichtlich der sonstigen Eigenschaften ist hervorzuheben, dass die Hefe in traubenzuckerhaltigen Nährmedien Gährung hervorruft und dabei Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure zerlegt. Die Gährung wurde in der gewöhnlichen Weise in V-förmig gebogenen Röhrchen oder in Erlenmeier'schen Kolben, indem diese letzteren zum Theil mit zuckerhaltigen Flüssigkeiten (Bouillon oder Pflaumendekokt) gefüllt und mit

---

1) Die Färbung wird in folgender Weise vorgenommen:

1. Bestreichen des Deckglases und nach Zusatz von Jod-Jodkaliumlösung lufttrocken werden lassen.
2. Fixiren der Hefen durch Aufkochen in Glycerin.
3. Abspülen im Wasser.
4. Einlegen für 2—3 Stunden in eine 3proc. Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydammoniak.
5. Abspülen in destillirtem Wasser.
6. Färben mindestens 30 Minuten in einer gesättigten Lösung von Hämatoxylin in Brunnenwasser.
7. Abspülen in destillirtem Wasser.
8. Entfärben 15 Secunden bis 1 Minute in der Lösung unter 4 (zweckmässig noch zu verdünnen).
9. Abspülen im Wasser.
10. Einlegen in Lävulose. (Auch Einlegen in Canadabalsam liefert ganz Bilder). Vergl. Centralbl. für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. 12 H. Möller: Ueber Zellkern und die Sporen der Hefen.

einem Korken, durch den ein Glasrohr, bis in die Flüssigkeit reichend, geführt war, luftdicht verschlossen wurden. Die chemische Untersuchung der Produkte der sehr stürmischen Gährung wurde in liebenswürdigster Weise von Herrn Professor Dr. Bilz im hiesigen chemischen Institut vorgenommen und ergab, wie erwähnt, die Anwesenheit von Kohlensäure und Alkohol.

Aus Beschreibung und Abbildung wird der Leser ersehen haben, dass die Formen der Culturen sich recht beträchtlich von den im Organismus gefundenen Formen unterscheiden, d. h. nicht eigentlich die Hefezellen selbst zeigen in Cultur und Körper verschiedene Gestalt, sondern vielmehr die Art, wie man sie im parasitären Stadium antrifft, vor allem die Bildung der Kapsel, verleiht ihnen das Fremdartige im Aussehen und erschwert es uns, sie als Hefe zu erkennen.

Erst im Verlaufe der letzten Wochen ist es mir gelungen, auch auf den Nährböden die Bildung von Kapseln zu beobachten. Nachdem ich durch die freundliche Uebersendung von Culturen von Seiten des Herrn Prof. Curtis[1]) gesehen hatte, dass bei seinen Hefen eine Bildung der Kapsel auch auf zuckerhaltigen sauren Culturmedien erfolgt, so habe ich mit besonderem Eifer nach solcher Kapselbildung auch in meinen Saccharomycesculturen gesucht. Ich habe zu diesem Zwecke besonders ältere Züchtungen durchgeprüft und endlich in 2 Monate alten Agarculturen, die dauernd im Brütofen gestanden hatten, an einzelnen Stellen Gruppen von Hefezellen gefunden, die mit einer mehr oder minder breiten homogenen Kapsel umgeben waren. Es waren dies offenbar die ältesten Hefen auf den Culturen überhaupt, sie zeichneten sich auch noch durch besondere Grösse und stärkeren Dickendurchmesser ihrer Membran vor den anderen Hefezellen aus. Die Kapsel ist absolut homogen und tritt nur dadurch in die Erscheinung, dass die sonst dicht und fest aneinanderliegenden Hefen hier in weitem Abstande um die im Centrum der Kapsel befindliche Hefezelle gelagert sind, so dass in dem Präparate dieser Hof wie ausgespart erscheint. Dass es sich nicht etwa um zufällige Lagerungen handeln kann, sieht man bei Bewegungen und Strömungen im mikroskopischen Präparat, bei denen der Abstand dauernd und unverändert innegehalten wird.

Es ist mir noch nicht geglückt, herauszufinden, wodurch die Kapselbildung beeinflusst werden kann oder unter welchen Bedingungen sie überhaupt eintritt. Bisher habe ich es rein dem Zufall überlassen müssen, ob die Bildung der Kapsel in den Culturen eintrat oder nicht erfolgte. In dem folgenden Abschnitte wollen wir uns nun damit beschäftigen, einerseits die Gestalt und Formen der Hefen, andererseits die durch sie

---

1) Curtis, Contribution à l'étude de la Saccharomykose humaine. Annales de l'institut Pasteur. 1896.

hervorgerufenen Veränderungen und Zerstörungen im menschlichen und thierischen Gewebe zu studiren.

---

Sofort bei der ersten Untersuchung, nachdem wir uns durch Zusatz von Salzsäure darüber Gewissheit verschafft hatten, dass die fraglichen Gebilde nicht etwa Kalkconkremente seien, erkannten wir, dass wir parasitäre Bildungen vor uns haben müssten. Insonderheit sprach sich mein hochverehrter Chef, Herr Prof. Dr. Grawitz, der mich bei der Untersuchung dauernd durch Rath und That in liebenswürdigster Weise unterstützt hat, mit grosser Bestimmtheit dahin aus, dass diese hellglänzenden Körperchen Parasiten, keinesfalls etwa Abkömmlinge des menschlichen Gewebes seien. Selbstverständlich fanden wir sehr bald die grosse Aehnlichkeit heraus, die diese Formen mit den in den letzten Jahren so vielfach beschriebenen und abgebildeten „Zelleinschlüssen“ in Carcinomen und Sarkomen etc. darboten und wir nahmen vor der Hand an, dass die fraglichen Körperchen zu derselben Gruppe von Lebewesen gehörten, wie die ihnen morphologisch so nahe stehenden „Geschwulstparasiten“. Da diese nun von allen, die sie überhaupt für parasitär halten, mit grosser Entschiedenheit für Protozoen ausgegeben werden, so waren auch wir anfänglich der Ansicht, dass die Gebilde in unsern Präparaten ebenfalls zu den Coccidien oder Sarkosporidien gehören möchten. Wofür hätten wir sie sonst auch halten sollen? Die Pathologie kannte bisher keine Parasiten weiter, die wie die unsrigen aussähen. Ich sehe mich zu dieser etwas weitläufigeu Auseinandersetzung genöthigt, weil von Seiten italienischer Forscher, ganz besonders von Seiten des Herrn Sanfelice in der Folge die Sache wiederholt so dargestellt worden ist, als ob wir und besonders Herr Prof. Grawitz mit dieser Vermuthung einen ungeheuren Fehler und Irrthum begangen hätten. Besagter Autor hebt mit unverkennbarem Wohlbehagen an mehreren Stellen seiner unten eingehend referirten Arbeiten immer wieder hervor, dass diese Zellenschlüsse „anfänglich von Grawitz für Coccidien gehalten, später aber von Löffler infolge von angesetzten Culturen als Blastomyceten einer pathogenen Art erkannt wurden“. In meiner Arbeit steht aber wörtlich folgendes: „Gegen Natronlauge erwiesen sich die Gebilde resistent und zeigten hier so eigenthümliche doppelt conturirte Formen, dass mir Herr Prof. Grawitz die Vermuthung aussprach, dass es sich um eine Art niederer Organismen, vielleicht aus der Gruppe der als Mikrosporidien, Cornalia'scher Körperchen oder Coccidien beschriebenen Gebilde handeln müsse und mir die Anregung gab, durch Culturversuche u. s. w. eingehende Untersuchungen mit dem vorhandenen Materiale anzustellen“. Am Schlusse derselben Arbeit ist ausdrücklich angeführt, dass wir infolge der Culturen auf den Gedanken gekommen sind, dass es sich um Hefen handeln möchte und dass Herr

Prof. Löffler diese Ansicht bestätigt hätte. Es hat auch zu keiner Zeit dieserhalb eine Differenz zwischen uns und Herrn Geheimrath Löffler bestanden. Wollte ich mich auf Wortgefechte einlassen, so könnte ich Herrn Santelice leicht erwidern, dass ich heute mehr noch als im Juli 1894 der Ansicht bin, dass diese Zelleinschlüsse thatsächlich in die Gruppe der als Coccidien etc. beschriebenen Gebilde hineingehören; aber ich mache dann den Zusatz, dass diese als Coccidien beschriebenen Dinge, wenigstens zum grossen Theile, gar keine Protozoen sind, sondern höchst wahrscheinlich zu den Blastomyceten gehören. Wie weit dies zutrifft, wird die Zukunft lehren, es kommt mir hier nur darauf an, meinen hochverehrten Chef gegen den Vorwurf zu schützen, als habe er mich mit seinem Rath auf Gott weiss welche Irrwege geführt. Die Anekdote von dem Ei des Columbus trifft auch hier zu, wirklich schwierig war doch die Aufgabe nur für uns, die wir uns als die ersten von der allgemein herrschenden, irrigen Ansicht, in der wir ganz selbstverständlich befangen waren, zu der richtigen Erkenntniss der Sachlage durcharbeiten mussten. Nachdem einmal gezeigt worden ist, dass diese ganz wie die als Protozoen beschriebenen Formen aussehenden Körper Hefen sind, ist es wohl nicht gar so schwierig mehr, den einmal vorgedachten Gedanken nachzudenken und nun ähnliche Bildungen ebenfalls für Hefen auszugeben.

Ich muss es sehr bedauern, dass sich der Scharfsinn der Herren daran erschöpft, Untersuchungen, die etwas so absolut Neues in die Wissenschaft einführen, durch solche Unterstellungen und Bekrittelungen zu bemäkeln, statt den durch dieselben gebrachten grossen Fortschritt anzuerkennen und zum Besten der Allgemeinheit zu verwerthen.

## Die Hefen im Gewebe.

Wie sich die Hefen im frischen Präparate ausnehmen, ist oben ausführlich berichtet, ich will an dieser Stelle noch einmal aussprechen, und ich kann es immer nur wieder von neuem wiederholen, dass keine einzige Färbemethode, kein noch so komplizirtes und vollendetes Härtungsverfahren im Stande ist, die Parasiten ähnlich deutlich im Gewebe zur Anschauung zu bringen, als wie die Untersuchung des frischen ungefärbten Materials, besonders nach Zusatz dünner Natronlauge. Ich habe die verschiedensten Färbemethoden angewandt und habe mir wirklich ein möglichst umfassendes Urtheil gebildet; aber alle diese Tinktionen bringen nur bestimmte Entwicklungsstadien zur Anschauung, man findet stets auch bei Anwendung specifischer Methoden eine ganze grosse Zahl von Hefen, besonders solchen, die in degenerirtem Zustande sich befinden, die ungefärbt bleiben und sich bei der Untersuchung der gehärteten, gefärbten Schnitte unserer Wahrnehmung entziehen, während hingegen durch das so einfache Aufhellungsverfahren mit Natronlauge alle auch die

kleinsten Reste degenerirter Hefen zur Anschauung gebracht werden. Wer auf parasitäre Zelleinschlüsse fahndet, sollte in allererster Linie frisch untersuchen und erst später specifische Härtungen und Färbungen zu Hilfe nehmen. Ein sicheres Urtheil über Zahl und Gestalt der Hefen gewinnen wir zuverlässig nur durch die frische Untersuchung.

Auch nach der Härtung in Alkohol verlohnt es sich noch sehr wohl, die Schnitte, ungefärbt, mit dünner Natronlauge zu behandeln, auch jetzt noch treten die Membranen der Parasiten deutlich hervor.

Bezüglich der weiteren Technik im Allgemeinen bemerke ich, dass sich die Hefen sowohl in Kultur, wie auch im Gewebe mit den gebräuchlichen Anilinfarben leicht und intensiv färben, Carminfarben und Haematoxylinlösungen lassen den grössten Theil der Hefen ungefärbt. Bei Anwendung des Gram'schen Färbungsverfahrens gelingt es nach einiger Uebung die Entfärbung bis zu dem Punkte zu treiben, dass die Hefezellen intensiv gefärbt, die Kapseln ungefärbt erscheinen. Bei der Anwendung der Anilinfarben färben sich die Hefen vielfach genau wie die Gewebskerne, da sie mit diesen auch in der Grösse ungefähr übereinstimmen, so ist es absolut unmöglich, zwischen Gewebselementen und Parasiten stricte zu unterscheiden. Zwar wird man einzelne, besonders grosse Formen, zumal wenn deren Kapseln noch mitgefärbt sind, leicht herausfinden, allein die grosse Mehrzahl ist von gewöhnlichen Rundzellen oder Eiterkörperchen bei dieser Behandlung ganz und gar nicht zu unterscheiden. In dem Bestreben nun, das Verhalten des Gewebes und Zahl und Lage der Parasiten im Gewebe nebeneinander in gehärteten, gefärbten Dauerpräparaten zu studiren, habe ich mich bemüht eine specifische Färbung aufzufinden. Als beste Methode hat sich mir die folgende immer wieder bewährt:

Färbung: der Kerne in Haematoxilinalaun 15 Min. (in verdünnten Lösungen entsprechend länger);

Abspülen: in Wasser;

Färben: in einer sehr verdünnten Lösung von Carbolfuchsin (1 Theil Ziel'sche Lösung mit etwa 20 Theilen destillirten Wassers) 30 Min. bis 24 Std.;

Entfärben: 15 Sec. bis 1 Min. in Alkohol, zunächst 95 proc., dann absolutem Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

Wenn man hierbei den richtigen Grad der Entfärbung trifft, und dies gelingt bei einiger Uebung mit grosser Sicherheit, dann erhält man prachtvolle Bilder, indem die leuchtend roth gefärbten Hefen sich auf dem ersten Blick schon von den tiefblauen Kernen unterscheiden lassen. Leider bleiben aber auch bei diesem Verfahren die in Degeneration befindlichen Hefen, zumal die kleinen Formen ungefärbt.

Ganz ausgezeichnete Bilder von der Struktur der Hefen und ihrer Kapsel erhält man, wenn man die Schnitte [redacted] Alkohol

nicht in Xylol, sondern in Wasser zurückbringt und dann, in Lävulose eingebettet, untersucht. Dann zeigen die Parasiten allerdings nicht das leuchtende Roth so sehr, aber dafür treten, da ja die bei Anwendung von Kanadabalsam unvermeidliche, hochgradige Schrumpfung ausgeblieben ist, die Einzelheiten des Baues und der Structur um so deutlicher hervor.

Die Schrumpfung in Balsampräparaten betrifft ganz besonders die Kapsel, die durch das Carbolfuchsin auch roth gefärbt wird, aber Einzelheiten und Feinheiten der Structur nicht mehr deutlich erkennen lässt. Der Vortheil der hier empfohlenen Methode liegt vor allem in dem lebhaften Gegensatz der Farben und dem hierdurch bedingten Sichtbarwerden einer grossen Zahl von Hefen.

Sehr gute Bilder liefert auch das von Curtis angegebene Verfahren zur Darstellung der Hefen. Färben der Schnitte in Lithioncarmin in der gewöhnlichen Weise, dann Nachfärben 10 Min. in einer Lösung von Methylviolett:

Gesättigte alkoholische Lösung von Methylviolett 1,0
Wässrige Kalilauge 1 : 10000 . . . . . 9,0.

Entfärben: 1 Min. in 1 proc. Lösung von Pyrogallussäure;
Entfärben: 15 Sec. in Alkohol;
Abspülen: in Wasser;
Einlegen: in Zuckerlösung oder Glyceringelatine.

In den so behandelten Schnitten färben sich die Kapseln sehr schwach, die Hefezezellen selbst dagegen intensiv blau und zwar entweder in toto oder, in anderen Fällen, nur die Membranen. Auf diese Weise erhält man Präparate, die sich in ganz vorzüglicher Weise für die Untersuchung der feineren Structurverhältnisse der Parasiten eignen.

Weniger befriedigende Resultate habe ich mit der von Sanfelice angegebenen Methode erreicht. Dieser empfiehlt:

Färben: mit Ehrlich's Flüssigkeit in gewöhnlicher Weise;
Contrastfärbung: mit 1 proc. wässriger Saffraninlösung.

Ich finde, dass die Färbung weder so bestimmt noch auch so angenehm für das Auge ist, wie diejenige mit Carbolfuchsin. Ausdrücklich hervorgehoben sei noch einmal, dass sowohl bei dem Curtis'schen, wie auch dem Sanfelice'schen Verfahren ein grosser Theil der Parasiten ungefärbt bleibt und nachher im Präparate zum Theil schwer, zum Theil gar nicht aufzufinden ist. Behandlung von Schnitten mit dünner Natronlauge zeigt, dass viel mehr Hefen darin vorhanden sind, als wie man nach dem Ausfall der Färbung vermuthet.

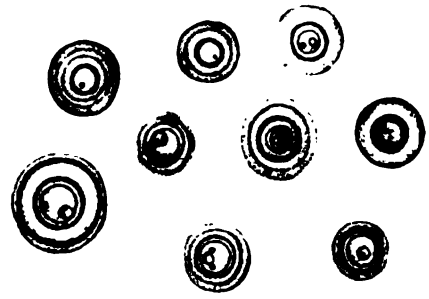
## Knochenherde.

### Tibia.

Schon bei der makroskopischen Betrachtung fällt, wie oben erwähnt, eine Schichtung der Höhlenwand auf. Unten besteht dieselbe aus einem festen, derben Narbengewebe, das dem Knochen unmittelbar aufliegt, es ähnelt dieses Narbengewebe

sehr den Bildern, die man erhält, wenn man durch die tieferen Gewebslagen bei Unterschenkelgeschwüren schneidet. Man sieht vielfach parallel geordnete Faserbündel mit mehr oder minder saftreichen Spindelzellen zwischen sich. Ein Theil der Zellen zeigt einen sehr grobkörnigen Leib um einen endothelialen Kern. Die Granula färben sich intensiv mit Anilinfarbstoffen wie Saffranin, Methylenblau, Carbolfuchsin; diese sogenannten „Mastzellen" liegen unregelmässig im Gewebe zerstreut, zuweilen auch zu mehreren zusammen. Sonst fällt in dem Narbengewebe nichts Fremdartiges auf, Hefen trifft man auch bei Anwendung der Natronlauge nur vereinzelt. Dieselben liegen vielmehr fast ausschliesslich in der weichen, zellenreichen, oberen Gewebsschicht, die selbst eine grosse Mannigfaltigkeit in ihrem histologischen Aufbau in den verschiedenen Abschnitten der Wand zeigt. An einigen Stellen sieht man einfach ein zellenreiches Granulationsgewebe mit den ersten Anfängen zarter Intercellularsubstanz, an anderen dagegen liegen neben den gewöhnlichen Zellen grosse Mengen von Riesenzellen aller Art und jeder Grösse. Viele derselben zeigen die typische Anordnung der Kerne in der Zellperipherie, Riesenzellen mit sogenannten wandständigen Kernen. Bei anderen finden sich die Kerne noch mehr in der Mitte. Noch andere Stellen der Präparate sehen ganz und gar wunderbar aus, weil hier in grossem Umfange des Gesichtsfeldes überhaupt keine Kerne zu finden sind, sondern nur ein eigenthümliches Netzwerk körniger, zum Theil auch feinfaseriger Substanz als Rest des in besonderer Weise degenerirten Gewebes vorhanden ist. Die Substanz dieses Netzwerkes ist offenbar sehr weich und befindet sich in dem Stadium unmittelbar vor der Verflüssigung. In den Maschen desselben liegen ganz gewaltig grosse Hefen, die die Grösse von mächtigen Epithelzellen haben und sich mit Saffranin intensiv färben, sodass sie dann wie ganz ungeheuerliche mehr oder minder homogene rothe Kugeln sofort als etwas Besonderes auffallen. Derartige grosse Formen findet man sonst nur noch in dem erweichten eiterähnlichen Material. Bei der Untersuchung frischer Präparate erkennt man, dass diese monströsen Kugeln sich aus einer centralen eigentlichen Hefezelle und einer grossen Kapsel zusammensetzen. Die Kapsel selbst ist noch wieder verschieden bei den verschiedenen Exemplaren, entweder ist sie absolut homogen, oder sie zeigt eine deutlich ausgesprochene, concentrische Schichtung, die ganz besonders klar und schön in Präparaten hervortritt, die in Glycerin oder Zuckerlösung aufbewahrt sind. Ich gebe hier einige Abbildungen der verschiedenen Typen, die für sich selbst sprechen.

Fig. 3.



Hefezellen mit schön entwickelter, vielfach concentrisch geschichteter Kapsel.

Im Innern dieser Hefen tritt oft ein leuchtendes Kügelchen, meistens excentrisch gelegen, hervor, in andern Fällen finden sich mehrere solcher Körperchen in den Zellen.

In Präparaten, die in Canadabalsam eingebettet sind, ist durch die Schrumpfung eine sehr bedeutende Gestaltsveränderung verursacht, besonders ist die offenbar stark

wasserhaltige Kapsel in Folge der Wasserentziehung vollständig verunstaltet und in vielen Fällen gar nicht mehr als Kapsel zu erkennen. Die runde Gestalt der Parasiten geht vielfach verloren und man findet dann alle möglichen verzerrten Figuren. Erst durch den Vergleich mit anders behandelten Schnitten kommt man dann zur Erkenntniss der wirklichen Verhältnisse. Auch bei der Behandlung der Schnitte mit Natronlauge kommt die Structur der Kapsel nicht so klar zur Anschauung. Nur die Hefen selbst treten dabei ungemein scharf und deutlich hervor, weil eben die doppelt contourirte, hellglänzende Membran nicht mit aufgehellt wird und auch die kleinen hellglänzenden Kügelchen im Innern der Zellen sichtbar bleiben. Die Kapsel umgiebt die Hefezelle dann einfach als ein breiter homogener Mantel, der als solcher eben, weil er das Licht so wenig absorbirt, auch klar hervortritt (cf. Fig. 1).

In Präparaten, die entweder nach meiner oder der von Curtis angegebenen Methode behandelt, aber in Glycerinleim oder Laevulose eingebettet sind, tritt die Structur der Hefen am schönsten hervor. Die Färbung der Hefen selbst ist dabei nicht ganz constant. Sehr vielfach bilden Membran und Protoplasma ein diffus und intensiv gefärbtes Centrum, in anderen Fällen dagegen hat nur die Membran etwas mehr Farbstoff zurückgehalten und bildet dann bei mittlerer Einstellung einen rothen Ring. Die äussere Kapsel ist ganz schwach gefärbt, gerade so, dass sie deutlich in ihrer Umgrenzung hervortritt.

Die ganze Substanz der Kapsel besteht nun entweder aus einer homogenen, gleich dichten, gleichartig das Licht brechenden Masse und grenzt sich dann mit zartem, kreisrundem oder ovalem Begrenzungssaum von der Umgebung ab, oder aber wir finden in der Kapsel mehrere concentrisch angeordnete Ringe, indem offenbar eine lamellenartige Schichtung verschieden dichter Substanzen statthat, deren einzelne Abschnitte bald als hellere oder dunklere, bald schmalere, bald breitere Kreise oder Bänder hervortreten. In vielen Fällen scheint gerade die äusserste periphere Zone des Kapselmantels etwas fester oder dichter zu sein, wie die inneren Partien; in diesem Falle tritt sie als eine Art von Pseudomembran auf, die gewissermaassen die Kapsel in derselben Weise einschliesst, als wie die Zellenmembran die eigentliche central gelegene Hefezelle. (Schöne Kapseln zeigt auch Taf. II, Fig. 4.)

Wer die Literatur der sogenannten Zelleinschlüsse und Geschwulstparasiten in den letzten Jahren auch nur ganz oberflächlich verfolgt hat, wird die ungemein grosse Aehnlichkeit vieler darin abgebildeter Figuren mit den von mir beschriebenen und abgebildeten Formen ohne weiteres anerkennen und zugeben müssen.

So leicht nun wie diese grosse Formen als etwas fremdartiges auffallen, so schwierig, ja völlig unmöglich kann es werden, die kleineren Formen überhaupt zu finden oder als etwas besonderes zu erkennen. Hier erweisen sich die verschiedenen, specifischen Färbungen auch nicht als absolut zuverlässig, und einzig und allein die Natronlauge ist — wenigstens nach meinen Erfahrungen — im Stande uns anzuzeigen, und zwar mit grosser Sicherheit, wie ungeheuer viele Parasiten im Gewebe vorhanden sind, und wie viele davon sich unserer Beobachtung in gefärbten Präparaten entziehen. Die Grösse der Hefezellen ist ausserordentlich wechselnd, man trifft häufig neben den eben beschriebenen, grossen, encystirten Parasiten solche, die noch nicht die Grösse eines rothen Blutkörperchens haben, ja in ihren kleinsten Vertretern kaum grösser als wie gewöhnliche Coccen sind. Von diesen kleinen und mittelgrossen Zellen ist nur ein Theil von einer eigenen Kapsel umgeben, sie liegen bald einzeln entweder innerhalb oder ausserhalb von Gewebszellen, bald in grösseren Gruppen bei einander und sind dann von einer gemeinsamen homogenen Hülle umgeben, in der nur an einzelnen Stellen Andeutungen feiner Trennungslinien die gemeinsame

Hülle in Fächer eintheilen und darauf hinweisen, dass diese grosse, homogene Masse durch Confluiren von ursprünglich getrennten Kapseln entstanden ist.

Die Gestalt der kleineren parasitären Elemente ist besonders in den in Canadabalsam eingebetteten Schnittpräparaten, aber auch in den Deckglastrockenpräparaten ganz ausserordentlich mannigfaltig. Der grössere Theil derselben ist kreisrund und intensiv mit Carbolfuchsin gefärbt, auch die Kapsel ist, soweit eine solche vorhanden, roth tingirt. Durch die starke Schrumpfung geht aber oft die Kugelform in eine Stechapfel- oder Morgensternfigur über und ein heller lichter Saum wird in Folge der Volumenabnahme der Hefe in deren Umgebung sichtbar. Dieser helle Kreis, den man in gehärteten Schnitten so oft in der Umgebung der Hefen findet, ist also nicht zu verwechseln mit der im frischen Präparate ebenfalls hell aussehenden Kapsel, er ist nur ein in Folge der starken Schrumpfung entstandenes Kunstproduct. In Schnitten, die mit Saffranin gefärbt sind, kann dieser helle Kreis als Fingerzeig für das Auffinden der Hefen dienen, ausser diesem Lichthofe zeichnen sich die Parasiten vielfach noch durch eine gewisse Nuance im Farbenton vor den Gewebskernen aus, sie sind zum grossen Theile im Gegensatz zu den leuchtend rothen Kernen leicht gelblich gefärbt. Ein anderer Teil der Hefen ist mehr oval gestaltet, und oft findet man kleine Sprossverbände von drei, vier und mehreren, die fest mit einander zusammenhängen.

Neben diesen beiden Haupttypen trifft man nun aber eine Unmasse von ganz und gar unregelmässig gestalteten Figuren in den Schnitten an. Es ist unmöglich, auch nur einigermaassen erschöpfend die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Formen zu schildern. Zum grossen Theile sind auch diese verzerrten Figuren sicherlich durch die Schrumpfung hervorgerufene Kunstproducte; aber sicherlich nur zum Theil. Ein sehr grosser Theil derselben stellt nach meiner Ansicht Degenerationsformen und Zerfallsproducte der Hefen dar. Man findet nämlich viele derselben sowohl in frischen Präparaten wie auch vor allem in älteren Culturen wieder, besonders solchen in flüssigen Nährmedien. Ich habe schon in meiner zweiten Abhandlung über diesen Fall (Virch. Arch. B. 140) eine Anzahl von Degenerationsformen wiederzugeben versucht, ich will auch jetzt die Leser nicht mit einer langathmigen Beschreibung langweilen; aus der grossen Fülle aller der verschiedenen Bilder will ich hauptsächlich nur eine Form ganz besonders erwähnen, die mir eine nicht geringe principielle Bedeutung zu haben scheint. Das ist nämlich die Sichelform. Die ungemein häufig vorkommenden Sichelfiguren entstehen nach meiner Beobachtung hauptsächlich und zumeist auf zweierlei Art. Einmal kann eine derartige mehr oder minder deutlich ausgeprägte Halbmondform durch eine Einstülpung der in ihrer Continuität noch intacten Membran zu Stande kommen, es sind dies Formen, wie sie wohl jeder von uns unzählige Male an Gummibällen gesehen hat, die nicht mehr voll und prall mit Luft angefüllt waren oder in Folge von kleinen Rissen oder Löchern Einbeulungen erlitten hatten.

Zum andern und zwar noch häufiger entstehen solche Figuren beim Zerfall der Hefen. Hierbei bleibt die Membran als festester Bestandtheil der Zelle in grösseren oder kleineren Fragmenten noch eine Zeit lang erhalten und liefert dann ungezählte Varietäten von Fragmenten eines Kugelmantels, deren Aussehen noch wieder wechselt, je nachdem ob man sie von der Fläche oder von der Seite sieht. Wenn ich auch diese Formen durch einen aus dem täglichen Leben genommenen Vergleich dem Verständniss der Leser näher bringen darf, so möchte ich an die verschiedentlichen Figuren erinnern, die beim Knacken von Nüssen die Fragmente der Schalen bilden.

Ich bilde hierunter einige der typischen Formen ab und hebe speciell diese so besonders hervor, weil gerade die Sichelfiguren in den Arbeiten der Anhänger des Krebsparasitismus eine so bedeutende

Rolle spielen. Diejenigen, die als Erreger des Carcinoms die Protozoen angesehen haben, bezüglich ansehen, nehmen gerade diese Sichelformen als Beweis dafür, dass die Parasiten Protozoen sein müssen. Man erblickt in diesen Sicheln die Sporen oder Navicellen oder Pseudonavicellen, d. h. in der Entwicklung der Protozoen die lokomotions-

Fig. 4.

Hefen in verschiedenen Stadien der Degeneration, Bildung von „Sichelfiguren", Oelimmersion.

fähigen Sporen, die in die Gewebszellen eindringen, sie inficiren und sich dann darin zu den grösseren, runden, encystirten Protozoen entwickeln. Aus meiner Darstellung geht hervor, dass diese Sichelformen auch etwas ganz anderes sein können, und folglich, wo sie etwa in pathologisch veränderten Geweben angetroffen werden, für den Protozoencharakter der in Frage stehenden, vermeintlichen Parasiten gar nichts beweisen.

### Ulna und Rippe.

Von dem Knochenherde an der rechten Ulna habe ich leider kein Gewebe zur histologischen Untersuchung gewinnen können, nur Eiter habe ich durch eine am 9. October gemachte Incision erhalten. Dieser Erkrankungsherd hat sich zuerst Mitte September in Folge der starken Schmerzen bemerkbar gemacht, er ist also erst drei Monate nach der Exstirpation des ersten Tibiaherdes nnd 11 Monate nach dessen Beginn entstanden. Im Vergleich zu diesem ersten Erkrankungsherde hat er sich ungemein rasch entwickelt. Der raschere, acute Verlauf giebt sich auch in der Zusammensetzung des Entzündungsproductes, der Erweichungsflüssigkeit zu erkennen. Diese besteht zum allergrössten Theile aus wirklichen Eiterkörperchen, aus kleineren oder grösseren Zellen mit intensiv färbbaren, gelappten, u- oder s- oder kleeblattförmigen Kernen. Riesenzellen, sowie höher entwickelte Gewebszellen mit endothelialen Kernen finden sich nur in ganz geringer Menge. Auch enthält der Eiter bei weitem nicht so zahlreiche Hefen, als wie die Erweichungsflüssigkeit an der Tibia. Die Lage, Gestalt und Aussehen der Parasiten ist dieselbe, nur muss hervorgehoben werden, dass die ganz grossen Formen verhältnissmässig selten angetroffen werden.

Aus diesen verschiedenen Befunden in beiden Knochenherden darf man wohl mit vollem Rechte den Schluss ziehen, dass das Gewebe in

dem später entstandenen Abscesse dem Eindringen der Hefe nicht mehr denselben kräftigen, zähen Wiederstand entgegengesetzt hat wie bei dem ersten Falle, sei es, dass das Gewebe der allmählich schwächer werdenden kachektischen Patientin nicht mehr im Stande war, eine kräftige, reaktive Entzündung hervorzubringen, oder, dass vielleicht auch die Virulenz der sich im menschlichen Gewebe seit Monaten vermehrenden Hefen allmählich zugenommen hatte, und dass infolge dessen eine schnellere eitrige Schmelzung der Gewebe eintrat. Nach meinem Dafürhalten hat wahrscheinlich beides stattgefunden und ist hieraus sowohl der schnellere Ablauf der Entzündung an der Ulna als auch die veränderte Beschaffenheit der Erweichungsflüssigkeit zu erklären.

Auch der Eiter, der von dem Erkrankungsherde an der Rippe gewonnen wurde, zeigt eine ganz ähnliche Beschaffenheit, wie der aus dem Herde der Ulna, nur finden sich hier noch bedeutend mehr Parasiten und dementsprechend weniger Gewebszellen vor. Bei der Section war es mir möglich, ein ganzes Stück der Rippe zu reseciren. Ich beschrieb schon oben im Sectionsprotocolle, dass die Enden der Rippe im ganzen Umfange von einer fest daran haftenden, aussen sehr weichen, bräunlichen Gewebsschicht von verschiedener Dicke umgeben sind. In der Mitte dagegen ist der Knochen von Weichtheilen entblösst und beträchtlich dünner. Diese nackten Knochentheile sind mit scharfen Kanten und Vorsprüngen versehen und sehen fast aus wie Knochensequester. In den Lücken und Nischen haftet hier und da noch etwas von dem eiterähnlichen Materiale, das sich auch zum Theil noch nach der Härtung darin vorfindet. Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung wird der Knochen in Trichloressigsäure (5 pCt. in 1proc. Kochsalzlösung gelöst), entkalkt und dann nach vollendeter Nachhärtung, in Paraffin eingebettet, geschnitten.

Zur Färbung der auf den Objectträgern aufgeklebten Schnitte wurden die verschiedenen, oben ausführlich angegebenen Methoden verwandt. Die Untersuchung ergab einen in der That ganz merkwürdigen Befund. An den Enden des Knochens ist das Innere desselben unverändert. Man sieht schön ausgebildete Knochenbälkchen der Spongiosa mit ihren weit verzweigten sternförmigen Knochenkörperchen. Dazwischen liegt das sehr zart gefügte Markgewebe, grosse protoplasmareiche Zellen mit endothelialem Kern und sehr feine körnige Zwischensubstanz, durchzogen von zum Theil mit Blut gefüllten, kleinen Venen und Capillaren. Nur an einzelnen Stellen zeigt die zwischen den Zellen befindliche Substanz ein ungewöhnliches Aussehen, sie besteht hier aus kleinen Fädchen und Bälkchen, die ein Gerüstwerk bilden, wie man es in den allerersten Stadien der Entzündung bei der fibrinoiden Umwandlung des Bindegewebes antrifft. Näher nach dem äusseren Rande der Rippe zu findet man nun innerhalb der zarten Intercellularsubstanz die von den anderen Präparaten her wohl bekannten, kreisrunden Formen der Hefen. Anfangs liegen dieselben nur vereinzelt oder in ganz kleinen Gruppen bei einander, dann nehmen sie, je weiter man sich dem Periost nähert, allmälig an Menge zu. Vielfach liegen sie in einfacher oder mehrfacher Reihe den Knochenbälkchen direct an, oder sind gar durch Auflösung der Knochensubstanz innerhalb des Knochens zu finden. Aussen liegen sie in dichten Massen bei einander, das ganze weiche Gewebe, das die Rippe überzieht, besteht eigentlich nur aus massenhaften Hefen, die nur durch verhältnissmässig sehr wenig Bindegewebe umsponnen und festgehalten werden. Das Auffällige bei diesem Befunde ist nun, dass das Gewebe so geringe Grade von Entzündung zeigt. Die äusseren Schichten zwar lassen einen gewissen Grad von zelliger Infiltration erkennen,

und auch im Markgewebe giebt es Stellen mit Kernvermehrung. Doch ist die Zone mit kleinzelliger Infiltration nur sehr wenig ausgedehnt und steht in gar keinem Verhältniss zu der grossen Menge von Hefen. An einzelnen Stellen trifft man Gruppen derselben, die einfach in normalem Gewebe gelegen sind. Aber nicht nur die Lagen des Periosts und das Gewebe der Markräume in der Spongiosa der Rippe wird allmälig erweicht, sondern auch die Substanz der Knochenbälkchen selbst wird nach und nach zum Schwunde gebracht. Auf der einen Seite der Rippe findet sich eine Stelle, wo relativ unverändertes Periost den normalen Knochen bedeckt. Auf der anderen Seite dagegen sind diese äusseren Partieen schon vollständig zerstört, hier liegt das weiche,

Fig. 5.

Schnitt durch die erkrankte Rippe.
In der Mitte ein Knochenbälkchen, das rechts in normaler Weise gegen den Markraum grenzt, links durch die zahlreichen Parasiten arrodirt ist.

dicht vor der eiterigen Schmelzung stehende Gewebe schon an Stellen, die vorher aus Periost, Knochensubstanz und Markräumen gebildet waren. Die Knochenbälkchen ragen ganz unregelmässig in diese weiche Masse hinein. Auf der gegen den Markraum zugekehrten Seite setzt das Bälkchen in normaler Weise mit scharf gezogener Linie ab, begrenzt von einer Lage grosser, fast kubischer Zellen, während es sich auf der äusseren Seite mit ganz unregelmässig verlaufender Grenze gegen die weiche Masse scheidet, deren Parasiten vielfach in lakunenartigen, in die Knochensubstanz hineingehenden Höhlungen liegen.

Bei Schnitten, die der Mitte des Rippenstückes, also der federkielartig dünnen Stelle entsprechen, ist die äussere Begrenzung der Rippe an der einen Seite noch

normal. In der Marksubstanz und in den Knochenkörperchen färben sich die Kerne in der gewöhnlichen Weise, sodass also eine eigentliche Nekrose des Knochens, der ja an dieser Stelle ganz wie ein Sequester aussieht, nicht vorliegt. Auch sieht man in der Marksubstanz zahlreiche Kerne vom Typus der Eiterkörperchen und dazwischen viele sehr verschieden grosse Parasiten. An den Knochenbälkchen kann man die verschiedenen Stadien der Abschmelzung in allen Uebergängen studiren.

## Lungen.

Die einfachsten Veränderungen bieten die im Protocolle erwähnten, kleinen, Tuberkeln ähnlichen Knötchen auf der Pleura des Mittellappens. Sie bestehen aus Herden kleiner Rundzellen, die im Centrum sehr zahlreiche, dicht bei einander liegende Hefen enthalten. Zwischen den Zellen sieht man an manchen Stellen Blutkörperchen oder Blutpigment, herrührend von frischeren und älteren Blutungen in diesen Herden.

Der grosse Herd in der Spitze der rechten Lunge, deren Zeichnung ich hier beifüge, lässt bei genauer Betrachtung schon makroskopisch eine gewisse Tendenz zur

Fig. 6.

Menschliche Lunge mit grossem Saccharomykosherd in der Spitze.

Heilung erkennen. Das zeigen die besonders in seinem oberen Theile vorhandenen breiten Züge derben, schiefrig gefärbten Gewebes, die ähnlich wie die schiefrig indurirten Stellen bei einer chronischen Phthise aus Narbengewebe bestehen müssen. Neben diesen Strängen finden wir nun aber in den von ihnen umschlossenen Höhlungen gelblich-weiss aussehende, weiche Massen, die eine gewisse Aehnlichkeit mit er-

weichtem, käsigem Material haben. Auch frische Zupfpräparate bestätigen dies, indem nämlich nicht wie beim Eiter hier wirkliche Zellen zu finden sind, sondern nur Zell- und Kerntrümmer, genau wie in verkästem Gewebe. Allerdings machen diese Gewebsabkömmlinge in unserem Falle nur den kleinsten Teil des Präparates aus. Die Hauptmasse wird nämlich von wirklich zahllosen Hefen gebildet, die in allen Formen und Grössen hier vorhanden sind. In den Randpartieen finden sich ausserdem noch verfettete und zum Theil auch noch gut erhaltene Eiterzellen. Höher entwickelte Zellen, insonderheit Riesenzellen sieht man gar nicht in dem erweichten Material. Dieses unterscheidet sich insofern also recht erheblich von dem verflüssigten Material aus den Knochenherden.

Schnitte aus der Grenze dieses Herdes an dem Uebergang zum normalen zeigen, dass die schon weit in das verhältnissmässig noch gesund aussehende Lungengewebe vorgedrungenen Hefen überall kleine Entzündungsherde im interstitiellen Bindegewebe hervorgerufen haben, die man an der Bildung kleiner Zellhaufen erkennen kann. Im Innern dieser Zellanhäufungen liegen die Parasiten meistens in Gruppen beisammen, in grösseren Herden macht sich schon eine centrale Degeneration und Erweichung des Gewebes bemerkbar. Bei Zunahme der Veränderungen confluiren die circumscripten Knötchen allmälig zu grösseren und zusammenhängenden Entzündungsherden. Riesenzellen findet man nur ganz vereinzelt, dagegen sieht man an einigen Stellen den Anfang von Narbenbildung, indem hier die Zellen mehr längliche Gestalt annehmen und zwischen sich schon kleinere Felder von Intercellularsubstanz erkennen lassen. Auch noch innerhalb des völlig normal erscheinenden Lungengewebes findet man vereinzelt theils schön ausgebildete, theils degenerirte Hefezellen liegen.

Schnitte, die aus dem Herde selbst stammen, enthalten sehr reichliches und sehr festes, derbes Bindegewebe, das ganz besonders in der Umgebung grösserer Arterien und Bronchien zu finden ist. Die Bronchien selbst sind mit Epithelien, schleimigem Inhalt und sehr zahlreichen Hefen angefüllt. Die zwischen den fibrös verdickten Bronchien gelegenen Partieen des Schnittes lassen gar nichts von Lungengewebsstructur mehr erkennen. Hier finden sich entweder grössere Erweichungsherde, die mit vereinzelten Zelltrümmern und sehr zahlreichen Hefen erfüllt sind, oder unregelmässig verlaufende, derbe, fibröse Stränge, die stellenweise etwas zellenreicher sind und in ihren Spalten viele, gruppenartig bei einander liegende Parasiten, und zwar meistens kleine Formen derselben, enthalten. Auch die Pleura ist an dieser Stelle sehr derb und sehr viel dicker als in der Norm und schliesst ebenfalls Anhäufungen theils von Zellen, theils von Hefen in ihrem sonst fibrösen Gewebe ein. An den Randpartien des Herdes, wo die Entwicklung des Narbengewebes in der weiteren Umgebung der Bronchien noch nicht ganz so weit fortgeschritten ist wie in der Mitte, findet man als letzte Andeutung des Lungengewebes noch mit grossem, cubischem Epithel ausgekleidete kleine Hohlräume, die meistens kreisrund gestaltet, oft aber in Folge der Bindegewebsentwicklung, bezüglich Narbenschrumpfung so merkwürdig verzerrt sind, dass die Bilder vielfach an diejenigen des Fibroma intracanaliculare mammae erinnern. Diese Epithelräume, die offenbar aus Alveolen hervorgegangen sind, machen wohl hauptsächlich der grossen, cubischen Epithelien wegen in der That mehr den Eindruck von Drüsenschläuchen, sodass ich des öfteren die Schnitte genau darauf hindurchsah, ob diese Epithelgänge nicht etwa von Bronchialdrüsen abstammen könnten. Dies ist aber nicht der Fall, im Verlaufe der offenbar sehr chronischen Schrumpfung ist hier eine Metaplasie des platten Alveolarepithels zu cubischem Epithel erfolgt. Ich halte eine derartige Umgestaltung des Epithels für um so leichter möglich, als ja bis zum ersten Athemzuge hin die Lungenalveolen Neugeborener normaler Weise mit cubischem Epithel ausgekleidet sind.

Auch den kleineren Erweichungsherd an der Basis der linken Lunge habe ich

mikroskopisch untersucht. Auch hier trifft man ähnliche Bilder wie an der Grenze des grossen Herdes, auch hier besteht eine Bronchitis, eine Peribronchitis und interstitielle Pneumonie. Daneben findet sich allerdings hier im Unterlappen, als Ausdruck der Hypostase, eine Anfüllung der Alveolen mit körnig oder fädig geronnener Lymphe und einzelnen Eiterzellen und desquamirten Alveolarepithelien. In der Pleura habe ich auch hier circumscripte Entzündungsherde angetroffen, die im Innern eine körnige Masse enthalten, deren Hauptbestandtheil Hefen darstellen, die aber, auch bei Anwendung spezifischer Färbemethoden, nur zum kleinen Theile gefärbt werden, dagegen sehr deutlich wiederum bei Natronlaugezusatz hervortreten. Diese körnige Masse hat in gefärbten Schnitten eine entfernte Aehnlichkeit mit verkästem Material. Um allen etwaigen Einwendungen auch nach dieser Richtung hin vorzubeugen, habe ich eine ganze Zahl von Schnitten auf Tuberkelbacillen gefärbt, aber mit absolut negativem Erfolge. In einer Reihe dieser tuberkelähnlichen Knötchen habe ich auch ein oder mehrere Riesenzellen mit wandständigen Kernen gefunden.

Die Processe in den Lungen zeigen in weit stärkerem Maasse als der Herd an der Rippe eine aktive Betheiligung des Gewebes an den Veränderungen. Diese kommt zum Ausdruck in den reichlichen Anhäufungen von Zellen und der Bildung des sehr beträchtlichen Narbengewebes.

## Nieren.

Die beiden Nieren weisen ziemlich gleichartige Veränderungen auf. Bei beiden ist die Capsula adiposa ganz und gar in eine eigenthümlich weisse, nicht völlig erweichte, Masse verwandelt, diese hat auch die Capsula fibrosa wenigstens theilweise zerstört, bezüglich durchsetzt und ist an einzelnen Stellen sogar auch auf die Ränder der Niere übergegangen. Die Folge davon ist, dass die fibröse Capsel nicht abzuziehen ist, ohne dass Substanzverluste in der Nierenrinde sichtbar werden.

Ausserdem findet sich ein etwa apfelgrosser Herd derselben eigenthümlich weichen, schmierigen, aber doch nicht völlig flüssigen Substanz im Innern der Niere, ein ebenso grosses Stück ihres Parenchyms substituirend. Die beigefügte Abbildung giebt ein naturgetreues Bild sowohl des grossen Herdes wie auch der Zerstörungen in der Peripherie der Rinde und der Veränderungen der Kapsel.

Eine am frischen Präparat vorgenommene Untersuchung dieses weichen Materials ergiebt, dass diese Substanz histologisch keinem der gewöhnlichen Degenerationsproducte entspricht. Sie ist weder Eiter, denn es finden sich darin keine Eiterkörperchen, noch ist sie verfetteter Tumor, denn es fehlen die verfetteten Zellen sowohl wie auch isolirte Fetttropfen, noch ist sie Käse in dem gewöhnlichen Sinne, denn der körnige Detritus bildet nur den allerkleinsten Theil des Materials. Die Hauptmasse besteht wiederum aus zahllosen, dicht nebeneinander liegenden Hefen in allen Grössen und Formen, in allen Stadien der Entwickelung und der Degeneration. Man erhält den Eindruck, als hätte man es mit ganz riesenhaften Kolonien von Hefen innerhalb der Niere zu thun. Culturen, die von diesen Herden angelegt werden, bestätigen, dass diese doppelt contourirten, vielfach mit Kapseln versehenen Gebilde thatsächlich vermehrungsfähige Hefen und zwar dieselben Hefen wie in den anderen beschriebenen Herden sind.

Wie schwer die Hefen in gehärteten Präparaten zu erkennen, bezüglich wie leicht sie zu verkennen sind, habe ich gerade bei der genaueren mikroskopischen Untersuchung der Niere erfahren. Ich nahm dieselbe zu einer Zeit vor, als ich noch nicht so geübt in der Anwendung des mir später so vorzügliche Dienste leistenden, specifi-

schen Färbungsverfahrens war, und färbte zunächst nur mit Saffranin, oder Hämatoxilin oder Gentianaviolett etc. Mustert man so behandelte Schnitte durch, indem man sich von den relativ gesunden in die pathologisch veränderten Theile hineinbegiebt, so bemerkt man, dass die Bestandtheile der eigentlichen Niere mehr und mehr abnehmen, indem sowohl die Harncanälchen wie auch die Glomeruli immer seltener werden. Sie sind auseinander gedrängt, durch ein fibröses Gewebe, das je

Fig. 7.

Menschliche Niere, mit grossem Saccharomykoseherd in der Mitte und theilweise erkrankter Kapsel.

näher dem eigentlichen Herde, desto mehr kleine, runde, intensiv gefärbte Körperchen enthält, die man zunächst ohne weiteres für die Kerne kleiner Rundzellen ansieht. So ging es auch mir; da ich aber bestimmt wusste, dass die mikroskopischen Schnitte auch durch eine Zone gingen, in der ich bei frischer Untersuchung massenhafte Hefen bemerkt hatte, so suchte ich mich durch Zusatz von Natronlauge zu ungefärbten Schnitten derselben Serie dessen zu vergewissern, ob die scheinbaren Kerne thatsächlich auch Kerne wären und fand dann, dass die allermeisten der vermeintlichen Rundzellen

sich als Hefen auswiesen. Eine Täuschung hier in der Niere kann um so leichter eintreten, als in den Randpartien des Herdes eigentlich nur mittelgrosse Formen vorhanden sind, und die meisten einer grösseren Kapsel entbehren. Das Fehlen dieser Kapsel, wie auch überhaupt grösserer Hefezellen fällt also in der Niere als otwas besonderes auf und trägt vorzüglich dazu bei, die Parasiten den Gewebskernen so ähnlich zu machen.

Bei Durchsicht der mit Natronlauge aufgehellten Schnitte bemerkt man Reste und Theile von degenerirten Hefen in weit abgelegenen Bezirken der Niere. Besonders Fragmente der Membran treten hier als kleine hellglänzende Bruchtheile eines Kugelmantels sehr deutlich hervor. Diese liegen entweder in den Bindegewebsspalten oder aber zum sehr grossen Theile in den Epithelien der gewundenen Harncanälchen, die vielfach der Fettmetamorphose verfallen sind. Aus den Bildern habe ich nicht entscheiden können, ob die Einlagerung von Parasitentrümmern in den Epithelien als eine Infection der Zelle, die sich der Schmarotzer, sie abtödtend, erfolgreich erwehrt hat, oder nicht vielmehr als eine Ausscheidung der schon an anderer Stelle im Organismus abgetödteten Hefen durch die Niere aufzufassen ist. Thatsache ist, dass, je näher man dem Herde kommt, desto mehr das Nierenepithel verloren geht und durch eine Schicht von gewuchertem Bindegewebe ersetzt ist. In diesem findet man zum Theil frische Wucherungsstadien, zum Theil Uebergang in Narbengewebe und alles gleichmässig von Parasiten infiltrirt. Diese machen im eigentlichen Herde den wesentlichen Bestandtheil desselben aus. Von Bindegewebe sieht man hier nur kleine dünne Septen und Bälkchen, die die Gruppen der Hefen umspinnen und zusammenhalten.

### Milz.

Ganz ähnliche Verhältnisse, wie in der Niere, findet man in der Milz vor. Auch hier bestehen die haselnussgrossen, weissen Herde fast ausschliesslich aus Hefen, die in ihrem Aussehen am meisten den Hefen in den Nieren gleichen. Das Gewebe der Milz ist an der Bildung der Knoten in noch geringerem Maasse betheiligt, als das Gewebe in den anderen Organen. Wucherungszonen, sowie derbere fibröse Stränge, die als Ausdruck einer früher bestandenen Wucherung des Gewebes aufgefasst werden können, sind in den von mir untersuchten Stellen nicht beobachtet worden.

Ueberhaupt bietet die Untersuchung der Milzpräparate nichts wesentlich Neues, weshalb ich den Leser nicht mit Wiederholungen ermüden möchte.

Aus der vorstehenden Beschreibung geht unzweifelhaft hervor, dass wir es im vorliegenden Falle mit einer ganz eigenartigen parasitären Erkrankung zu thun haben, die durch Hefen hervorgerufen wird. Es ist mir von einigen Seiten (Rabinowitsch) entgegengehalten worden, es wäre nicht bewiesen, dass die Erkrankung durch die in den Erkrankungsherden vorgefundenen Blastomyceten auch wirklich veranlasst worden sei. Ich hatte es nämlich für meine Pflicht gehalten, den Sachverhalt getreulich und gewissenhaft auch unter Anführung der nicht gerade besonders erwünschten Nebenumstände anzugeben. Dabei hatte ich dann erwähnt, dass das erste von diesem Falle stammende Untersuchungsmaterial nicht steril aufgefangen und auch nicht unter aseptischen Cautelen zunächst weiter behandelt worden wäre. Infolgedessen

konnte es natürlich nicht ausbleiben, dass die ersten Aussaaten des verunreinigten Materials keine Reinculturen der Parasiten lieferten. Auch Ueberimpfungen dieser unsauberen, weichen Massen auf Thiere ergaben natürlich keine einwandsfreien Resultate, ich habe das aber auch ausdrücklich hervorgehoben und hinzugefügt, dass ich die Thierversuche, sobald ich im Besitze von Reinculturen gewesen bin, mit diesen wiederholt habe, und dass sich in den hiermit hervorgerufenen Gewebsveränderungen keine anderen Lebewesen als die Sacharomyces vorgefunden haben. Ferner ist von mir sowohl in der Beschreibung der Befunde, wie auch in der epikritischen Betrachtung des Falles wiederholt und ausdrücklich betont worden, dass Aussaaten von nicht verunreinigtem Material, also solchem, das ich unter allen Vorsichtsmassregeln frisch eröffneten Herden entnehmen konnte, auf den verschiedensten, auch den Hefen nicht besonders zusagenden Nährböden nur Reinculturen der in Frage stehenden Hefeart geliefert haben. Es zeigt sich ausserdem, dass diese Blastomyceten in allen den räumlich und zeitlich weit auseinanderliegenden Erkrankungsherden ohne Ausnahme gefunden und zwar in ganz ungeheurer Zahl gefunden worden sind. Es geht demnach schon aus der Krankengeschichte und den bis jetzt mitgetheilten, mikroskopischen und kulturellen Untersuchungsbefunden ganz unzweifelhaft hervor, dass die Hefen die Erreger dieser chronischen, zu Tode führenden Erkrankung der Frau K. gewesen sind.

Hiermit ist auch der mir gemachte Einwand widerlegt, dass die von mir gezüchtete Hefeart nicht pathogen wäre.

Meines Erachtens nach geht die pathogene Eigenschaft der Hefe aus den hier mitgetheilten Untersuchungsresultaten so schlagend hervor, dass dieselbe selbst dann nicht bestritten werden könnte, wenn sämmtliche Versuche, Thiere zu inficiren, negativ ausgefallen wären. In diesem Falle würde dann die Hefe eben nur für die Menschen pathogen sein, in ähnlicher Weise wie z. B. der Löffler'sche Bacillus typhi murium nur für einige wenige Species der Gattung Mus pathogen ist. Aber, wie wir gleich weiter unten des näheren ausführen werden, sind diese Thierversuche keineswegs negativ ausgefallen, sondern zeigen ganz im Gegentheil, dass diese Hefe auch auf Thiere recht erheblich pathogen wirkt.

Es fragt sich nun, zu welcher Art von Erkrankung man diese von mir als Saccharomycosis hominis bezeichnete Krankheit der Frau K. rechnen, unter welche Klasse von pathologischen Processen man die Veränderungen zählen soll. In der allerersten Zeit glaubte ich es mit einem vom Periost oder Knochen ausgehenden Riesenzellensarcom zu thun zu haben, das weiche schwammige Gewebe der Höhlenwand an der linken Tibia sah in der That ganz so aus wie Riesenzellensarcome, auch glich

der in der Höhle befindliche, dickflüssige, bräunliche Inhalt garnicht gewöhnlichem Eiter. Allein ich liess diese erste Diagnose sehr bald fallen, schon die äussere Schicht der Höhlenwand, die offenbar ein im Verlaufe chronischer Entzündung entstandenes Narbengewebe darstellte, und dann ganz besonders der Befund der vermehrungsfähigen, die Krankheit verursachenden Parasiten bestimmten mich dazu.

Für mich rückte die Krankheit mit der Feststellung dieser Ursache aus dem Kapitel Sarcom in das Gebiet der chronischen, parasitären Entzündungen, ähnlich wie z. B. die Tuberkulose oder die Actinomycose beim Rind mit der Auffindung ihrer Erreger ein für alle Mal aus der Reihe der Granulationsgeschwülste bezüglich der Osteosarcome ausgeschieden und den specifischen Entzündungen eingereiht worden sind.

Sanfelice[1]) ist aber anderer Meinung, er hält die ganze Erkrankung für eine allgemeine Sarcomatose.

Jeder maligne Tumor, welcher Art er auch sei, ob Adenom oder Krebs, ob endotheliale Wucherung oder sonst irgend eine Sarcomform, beruht auf der progressiven Vermehrung einer bestimmten Zellart, die bei immer weiter fortschreitender Wucherung die Nachbargewebe zum Schwunde bringt. Wenn Erweichungen irgend welcher Art eintreten, so sind in den jüngsten Abschnitten an der Grenze zum normalen Gewebe immer, wenn auch nur mikroskopisch nachweisbare Gruppen dieser specifischen Geschwulstzellen vorhanden. Wenn beispielsweise ein miliarer Krebsknoten in der Niere central verfettet, so sind immer am Rande, zwischen dem Centrum und dem erhaltenen Nierenparenchym, Krebszellen nachzuweisen, während die Beschreibung der Nierenherde in meinem Falle auf das evidenteste zeigt, dass Parasiten in dem intacten Nierengewebe liegen, an Stellen, wo von Geschwulstzellen auch keine Spur zu sehen ist.

Hätte ich nach der Untersuchung des Tibiaherdes noch gezweifelt, ob maligner Tumor oder ob chronische Entzündung vorlag, so hätten mich der weitere Verlauf der Erkrankung und vollends die Section davon überzeugen müssen, dass nur das letztere vorliegen könne.

Schon die Hautulcerationen im Gesichte, in denen der damalige Assistenzarzt der chirurgischen Klinik, Herr Dr. Buschke, noch zur Zeit des Aufenthaltes der Patientin im Krankenhause, dieselben Zelleinschlüsse aufgefunden, und die er somit als zum Bilde der Krankheit hinzugehörend erkannt hat, passen ganz und gar nicht in den Rahmen der Veränderungen, die wir im Verlaufe einer Sarcomatose eintreten sehen.

---

1) Sanfelice, Ueber pathogene Blastomyceten. Zeitschrift f. Hygiene. 1896. Bd. 21.

Weiter spricht das Vorkommen von wirklichem Eiter in den Herden an Ulna und Rippe ganz und gar für Entzündung, und dann muss ja vollends die Betrachtung der Veränderungen in den Lungen den letzten Zweifel benehmen, dass es sich etwa doch um eine Sarcomwucherung handeln könnte. Hier tritt durch die Narbenbildung, durch die Entwicklung der schiefrigen Induration in den erkrankten Bezirken der Charakter der Entzündung mit Tendenz zur Vernarbung zur Evidenz hervor.

Ich komme also, um es nochmals zu sagen, zu dem Resultat, dass wir es in der vorliegenden Erkrankung mit einem Falle von allgemeiner chronischer Entzündung zu thun haben, die zur Zerstörung in den verschiedenartigsten Organen, zum grossen Theile unter Bildung von Eiter geführt hat, ich habe deshalb diese Entzündung als einen Fall von chronischer Pyämie aufgefasst, trotzdem ja allerdings in Lunge und Niere, streng histologisch gesprochen, nicht wirklicher Eiter gebildet worden ist, und trotzdem einzelne Erkrankungsherde vielleicht eine gewisse Aehnlichkeit mit Sarcomknoten zeigen. Es hat eben dieser Fall seine ganz besonderen Eigenschaften und lässt sich unter keine der bisher bekannten Krankheitsgruppen so ohne weiteres substituiren.

— — —

Die Bedeutung des hier so eingehend geschilderten Krankheitsfalles liegt nicht eigentlich in der Eigenart der pathologischen Gewebsveränderungen, sondern vielmehr in der Feststellung der Aetiologie, in der Ermittelung der Thatsache, dass derartige Zerstörungen durch Hefen hervorgerufen werden können.

Nachdem durch die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte sowohl in der Gattung der Schimmelpilze wie auch ganz besonders der Spaltpilze sehr zahlreiche pathogene Arten aufgefunden worden waren, lag ja der Gedanke sehr nahe, dass es auch in der Gattung der Blastomyceten pathogene Arten geben möchte, und man ist in der That zu wiederholten Malen an die Prüfung dieser Frage herangetreten.

Aus der früheren Zeit liegen eine ganze Reihe von Arbeiten vor, die sich mit der Prüfung der Pathogenität der Hefen beschäftigen, die aber einfach das im Handel oder der Industrie verwandte, selbstverständlich mit anderen pflanzlichen Organismen verunreinigte Material benutzten.

Den verschiedentlichen Beimegungen entsprechend, weichen auch die Untersuchungsresultate ausserordentlich von einander ab, weil sie eben nicht die Wirkungen eines bestimmten Mikroorganismus auf bestimmte Versuchsthiere, sondern vielmehr eines ganz unkontrollirbaren Pilzgemisches darstellen. Ich darf es mir deshalb wohl versagen, genauere Referate dieser Arbeiten anzuführen.

Eine ausführliche Zusammenstellung dieser Untersuchungen von Cl. Bernard[1]), Hoppe[2]), Grohé[3]), Mosler[4]), Popoff[5]), Falk[6]), Simanowsky[7]), Buist[8]), Roussy[9]), Bütschli[10]), Grohmann[11]), Zopf[12]), und Biernatzky[13]) findet sich in einer aus dem Jahre 1891 stammenden Arbeit von Johannes Raum[14]).

Bevor ich auf diese näher eingehe, muss ich über eine Abhandlung Metschnikoff's[15]) berichten, der im Jahre 1884 seine Beobachtungen über eine eigenthümliche „Hefekrankheit" der Daphnien veröffentlichte. Er sah, dass viele der sonst durchsichtigen kleinen Flohkrebse allmälig anschwollen und dabei ein weisses, milchig trübes Aussehen annahmen. Diese Veränderung ist durch einen Sprosspilz, den Metschnikoff Monospora bicuspidata nennt, hervorgerufen. Die Sprosspilze haben eine längliche, häufig schlauchförmige Gestalt und vermehren sich gewöhnlich durch Sprossung. Bei Nahrungsmangel

---

1) Archives générales de médecine. 1848. — Leçons de physiologie expérimentale. 1855. T. 1. p. 239 u. 246.

2) F. Hoppe, Ueber den Einfluss des Rohrzucker auf die Verdauung und Ernährung. Virch. Arch. 1856. Bd. X. S. 145 u. 168.

3) Grohé, Vortrag in der Berliner ärztl. Gesellschaft. 27. 10. 1869. Berliner klin. Wochenschrift. 1870. No. 1. S. 9.

4) Mosler, Mykologische Berichte von Hermann Hofmann. 1870.

5) L. W. Popoff, Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 513.

6) Falk, Ueber die Wirkung von Verdauungssäften auf Fermente. Archiv für Anatomie u. Physiologie. 1882. p. 187. — Ueber Hefe-Einspritzung. Ebendaselbst. 1886. Suppl.-Bd.

7) Simanowsky, Ueber Gesundheitsschädlichkeit hefetrüber Biere und über den Ablauf der künstlichen Verdauung bei Bierzusatz. Archiv für Hygiene. 1886. Bd. VI. S. 11.

8) Buist, Vaccina and Variola. A study of their life history. London 1888. Refer. in Baumgarten's Jahresberichten.

9) Roussy, Recherches experimentales sur la pathogénie de la fièvre. Arch. de Physiol. 1890. Bd. 22. p. 354.

10) Bütschli, Ueber die ersten Entwicklungen der Eizelle. Abhandlungen der Senckenberg. Naturforscher-Versammlung. Frankfurt 1876.

11) Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Dissertation. Dorpat 1884.

12) Zopf, Zur Kenntniss der Infectionskrankheiten niederer Thiere und Pflanzen. Nova Acta der kaiserl. Leop. Carol. Deutschen Akademie der Naturforscher. Halle 1884. Bd. 52. No. 7.

13) Biernatzki, Beobachtungen über die Einwirkung von Salicylsäure auf alkoholische Gährung. Klinische Wochenschrift. 1887. Jahrg. 7. No. 15, 16, 17 (russisch). — Von der Fähigkeit der antifermentativen Substanzen die alkoholische Gährung anzuregen und zu unterdrücken. Ebendas. No. 21 (russisch).

14) Johannes Raum, Zur Morphologie und Biologie der Sprosspilze. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 10. 1891.

15) Metschnikoff, Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virchow's Archiv. Bd. 96. 1884.

bilden sie in ihrem Innern eine in der Längsachse gelegene, nadelförmige Spore mit scharfer Spitze an beiden Enden. Diese Sporen entwickeln sich natürlich ganz besonders reichlich dann, wenn die Daphnien der Hefekrankheit erlegen sind. Die gesunden Thiere fressen nun gewöhnlich die Leichen der abgestorbenen Flohkrebse und mit diesen natürlich auch die im Innern gelegenen Hefen.

Durch die verdauende Wirkung des Darmsaftes werden die Zellleiber der Hefen aufgelöst, die spitzen Sporen werden frei und bohren sich nun bei der Peristaltik des Darmrohres durch die Wandung derselben hindurch. Sie gelangen in die Körperhöhle, ein Theil der Sporen, so lange die Zahl derselben im Körper noch beschränkt ist, wird von den Wanderzellen umgeben und vernichtet. Sie zerfallen. Wird aber die Zahl der Eindringlinge allzugross, dann entwickeln sich aus den nicht von Phagocyten umlagerten Sporen allmählig durch seitliche Aussprossung Conidien, die durch den Blutstrom losgerissen und verschleppt werden und nun durch lebhafte Sprossung sehr zahlreiche junge Hefezellen bilden. Diese erfüllen allmählig die ganze Leibeshöhle und verursachen hierdurch die Trübung und Vergrösserung der erkrankten Thiere, die dann endlich der Invasion der Hefen erliegen. Erst in der letzten Zeit der Erkrankung, wenn das Nahrungsmaterial knapp wird, und ganz besonders nach dem Absterben des Thieres kommt es zur Bildung einer nadelförmigen Spore in jeder Hefezelle, die dann, wenn sie von anderen Daphnien gefressen werden, sich in der beschriebenen Weise weiter entwickeln. Die Krankheit verläuft ungefähr innerhalb von 16 Tagen. Versuche, die Hefen auf künstlichen Nährböden zu züchten, sind fehlgeschlagen.

Da Metschnikoff keine Kulturen der vermeintlichen Hefen zu Stande gebracht hat, so ist meines Erachtens der Beweis nicht erbracht, dass diese Parasiten wirklich Blastomyceten sind. Wir werden weiter unten sehen, dass sich die bisher bekannten Arten von pathogenen Sprosspilzen ganz leicht auf zusagenden Nährböden züchten lassen, andererseits aber kommen bei Daphnien, wie auch Metschnikoff selbst angiebt, so ganz verschiedenartige Parasiten anderer Gattungen vor, die viele Aehnlichkeit mit den Hefen haben, dass es trotz der Untersuchungen von Metschnikoff noch dahin gestellt bleiben muss, dass die von ihm lediglich nach ihrem morphologischen Verhalten im Thierkörper beurtheilten Organismen thatsächlich in die Gattung der Sprosspilze gehören.

Raum berichtet in der citirten Arbeit neben morphologisch-biologischen Studien über 10 Hefearten auch über 17 Impfversuche, die er bei 10 Kaninchen vorgenommen. Er hat dabei zwei verschiedene Krankheitsbilder beobachtet. Impfte er geringe Mengen von Hefen ein, so stieg die Temperatur alsbald um $1^1/_2{}^0$ C., kehrte dann wieder zur Norm zurück und die Thiere zeigten auch sonst keine weiteren Krank-

heitssymptome, ebensowenig fand er Veränderungen in den Organen getödteter Thiere. Spritzte er dagegen grössere Mengen von Schwemmkulturen ein, so sah er sehr rasch nach der Injektion Athembeschwerden und Collapstemperaturen eintreten, von denen sich die Thiere nur in Ausnahmefällen erholten. Der Tod erfolgte sehr bald unter zunehmender Athemnoth. Bei der Sektion fand Raum in den Capillaren der Lungen die Hefen wieder, die hier ähnlich wie eine Fettembolie einen Verschluss der Gefässe herbeigeführt hatten, sodass ein Gasaustausch nicht mehr vor sich gehen konnte und die Thiere ersticken mussten. Nur bei einer Injection von Soorkulturen wurden die Hefen auch in den Capillaren von Leber und Niere vorgefunden. Weitere Gewebsveränderungen wurden in allen Fällen vermisst.

Nur eine Thatsache, die nur nebenbei erwähnt wird und „keine weitere Berücksichtigung gefunden hat", will ich hier noch besonders hervorheben, weil sie mir von allen mitgetheilten Befunden die allergrösste Bedeutung zu haben scheint und wohl die weitgehendste Berücksichtigung zu finden verdient hätte. Es handelt sich dabei um eine Art Saccharomyces cerevisiae, die Raum aus einer käuflichen Presshefe isolirt hat, und die „sich ganz besonders vor Sacch. cerevis. I Hansen durch die viel stürmischeren Gährungserscheinungen auszeichnet." (p. 14.) Er sagt davon auf S. 44: „Zu Beginn der Versuche mit der sub § 5 verzeichneten Hefe misslang mir wiederholt die Einschwemmung der Hefe in die Vene, sodass unser Pilz direkt in das Gewebe des Ohres kam. Bei weiterer Beobachtung der dabei entstandenen, blasenförmigen Auftreibungen liess sich keine entzündliche Reaktion bemerken. Als diese Anschwellungen nach 2—3 Wochen aufgeschnitten wurden, fand sich im Innern ein weisser, ziemlich dicker Brei, welcher an käsige Massen erinnerte, welche beim Kaninchen, wie bekannt, sich gern entwickeln. Das Mikroskop wies darin recht zahlreiche Hefezellen nach, welche ihre gewöhnliche Färbereaktion behalten haben. Von viel grösserem Interesse ist aber der Umstand, dass es gelungen ist, mit dieser Masse Kulturen anzulegen. Daraus muss geschlossen werden, dass in Geweben, in denen die direkte Einwirkung von Blut fehlt, die Hefezellen ihre Lebensfähigkeit durch viele Tage bewahren. Ob unter Einwirkung dieser hypodermatischen Hefeeinspritzungen irgend welche funktionelle Störungen auftreten, bleibt dahingestellt."

Es nimmt mich Wunder, dass Raum dieser ihm auffälligen Thatsache, dass die Hefen im Thierkörper viele Tage lebensfähig bleiben, nicht weiter nachgegangen ist und die hier zufällig erfolgte Injektion ins subkutane Gewebe zur Methode erhoben hat. Er spricht sich über das weitere Schicksal der Hefen nicht aus, ist aber offenbar der Ansicht, dass eine Fortentwickelung derselben nicht stattfindet; denn er hebt ausdrücklich hervor, „dass es mir nicht gelungen ist, mycelartige Sprossverbände in

den Organen zu beobachten; auch habe ich zweifellose Fälle von Sprossung der Hefezellen innerhalb des thierischen Organismus nicht wahrnehmen können."

Zu ganz ähnlichen, negativen Resultaten gelangt Neumayer[1]) in seinen etwa gleichzeitig mit der Arbeit von Raum veröffentlichten „Untersuchungen über die verschiedenen Hefearten, welche bei der Bereitung weingeistiger Getränke vorkommen, auf den thierischen und menschlichen Organismus". Neumayer hat sich die Aufgabe gestellt: „Haben reingezüchtete Hefen ohne Nährlösung dem Organismus zugeführt schlimme Folgen; wie verhalten sich ebendieselben Hefearten, wenn sie mit einer Nährlösung genossen werden, und endlich wie verhalten sich Hefen, die mit Bacterien verunreinigt sind"?

Er fasst die Resultate seiner eingehenden Versuche in folgenden 7 Schlusssätzen zusammen:

„1. Sämmtliche Hefen sind sehr resistent gegen alle Verdauungssäfte und können den ganzen Verdauungscanal des Menschen und der Thiere passiren, ohne abgetödtet zu werden oder ihr Gährvermögen zu verlieren.

2. Sämmtliche Hefearten können in grosser Menge und ohne jeden Schaden genossen werden, wenn dabei jede Zufuhr einer vergährbaren Substanz vermieden wird.

3. Wird mit einer Hefeart, welche ein nennenswerthes Gährvermögen besitzt, eine vergährbare Substanz eingeführt, so ist immer eine Schädigung des Organismus (Magen-Darmkatarrh) zu erwarten.

4. Das schädigende Moment sind weder die Hefezellen noch ihre Stoffwechselproducte, sondern abnorme Gährproducte, deren Bildung durch die hohe Temperatur des Körpers veranlasst wird, und die sämmtlichen Hefearten, sowohl den Culturhefen, als auch den wilden Hefearten zukommt.

5. Verläuft die Gährung bei niederer Temperatur, so vermag keine Hefeart diese schädlichen Producte zu bilden oder wenigstens nicht in solcher Menge, dass eine Schädigung des Organismus wahrgenommen werden könnte.

6. Die mit verschiedenen reincultivirten Hefearten angestellten Gährversuche weisen darauf hin, dass die Hefen den Geschmack des Bieres sehr beeinflussen können.

7. Subcutan Thieren injicirt, verhalten sich alle Hefearten vollkommen ähnlich, indem sie niemals activ schädigend wirken, und die Hefezellen immer sehr bald der Vernichtung anheimfallen."

Bezüglich der Beurtheilung dieser Resultate im Allgemeinen muss hier hervorgehoben werden, dass dieselben auf Grund der Prüfung von

1) Archiv für Hygiene. 1891. Bd. 12.

5 Hefearten gewonnen worden sind. Eine so weitgehende Verallgemeinerung der mit diesen erzielten Untersuchungsergebnisse und deren Ausdehnung auf alle Hefen scheint mir nicht statthaft. Im Speciellen scheint mir die Folgerung unter No. 7 geradezu den mitgetheilten Beobachtungen zu widersprechen. Denn es wird ausdrücklich hervorgehoben, dass die Thiere sich nach der Injection allerdings wohl befunden hätten, dass sich aber an der Impfstelle bei der am fünften Tage erfolgten Abtödtung der Thiere Oedem und „eine diffuse eitrige Infiltration des subcutanen Bindegewebes fand, welche offenbar den Ausbreitungsgrenzen der injicirten Hefe entsprach.

„Bei der mikroskopischen Untersuchung von den eitrigen Massen ergab sieh, dass dieselben immer aus Leukocyten, todten Hefezellen, Membrantheilen von Hefezellen und Detritus bestanden. Sprossverbände von Hefezellen, welche auf eine Vermehrung und ein Fortleben dieser Mikroorganismen in den Körpersäften hätten schliessen lassen, wurden nie beobachtet. Auf Würzegelatineplatten, welche von dem Eiter angefertigt wurden, kamen nur sehr vereinzelt Hefecolonien zur Entwicklung.

Sämmtliche Hefearten gehen demnach, in die Körpersäfte gebracht, rasch zu Grunde und verlieren damit jede parasitäre Wirkung. Die Eiterinfiltration an der Injectionsstelle ist deshalb nicht auf gewisse, den Hefen eigenthümliche, schädigend wirkende Eigenschaften zurückzuführen, sondern nur auf eine mechanische Reizung der Gewebe durch die Hefezellen als Fremdkörper.“

Nach meiner Ansicht geht aus der Entwicklung von Hefecolonien bei der Aussaat von Eiter auch hier das Fortleben der Hefen mit Sicherheit hervor und zum wirklichen Beweise der Annahme, dass die Eiterung hier lediglich auf eine mechanische Reizung des Gewebes zurückzuführen ist, dass insonderheit irgendwelche chemische Mitwirkung von Seiten der persistirenden Hefen auszuschliessen ist, hätte es wohl noch weiterer exacter Untersuchungen bedurft.

Ich komme nunmehr zur Beschreibung meiner Thierversuche.

## Thierversuche.

Die Wirkungen der von mir gefundenen ersten pathogenen Hefeart auf den Thierkörper genauer zu studiren, habe ich mir selbstverständlich eifrigst angelegen sein lassen, und zu diesem Zwecke habe ich Impfungen an den verschiedensten Thieren in mannigfachster Weise vorgenommen.

Einmal habe ich sofort von dem erkrankten Gewebe der Tibia kleine Stückchen auf Hunde und Kaninchen übertragen; da aber, wie

oben erwähnt, das Präparat schon verunreinigt war, als es in meinen Besitz kam und von mir zur Untersuchung verwandt werden konnte, so sind selbstverständlich auch die damit vorgenommenen Impfungen nicht einwandsfrei. Ich erwähne deshalb hier nur, dass die Einpflanzungen von erkranktem Gewebe unter das Periost der Tibia beim Hunde den oberflächlichen Verschluss und die Verheilung der durch Naht geschlossenen Wunde nicht aufhielt, dass dann aber schon nach 3 Tagen diese von der Tiefe her wieder aufbrach und grosse Mengen eines dünnflüssigen Eiters absonderte, in dem (allerdings neben Streptokokken) sehr zahlreiche Hefen gefunden wurden und zwar innerhalb und ausserhalb der Zellen. Diese Eiterung hielt zwölf Tage an, in den späteren Tagen fanden sich grosse mehrkernige Zellen neben den gewöhnlichen Eiterzellen in der entleerten Flüssigkeit. Die ersteren enthielten hauptsächlich die Hefen in ihrem Innern. Allmählich verheilte die Wunde und auch eine in den ersten Wochen noch in der Narbe fühlbare, etwa bohnengrosse Verdickung bildete sich nach und nach zurück, so dass dann nachher nichts abnormes an dem Beine mehr zu entdecken war.

Ein Kaninchen, dem ich 0,35 ccm dieses Eiters in die Bauchhöhle injicirte, starb am dritten Tage und zeigte frische, fibrinöse Peritonitis, frische Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen, sowie kleine subseröse hämorrhagische Entzündungsherde in der Bauchwand. In diesen, wie auch den Lymphdrüsen liessen sich bei der frischen Untersuchung zahlreiche Hefen nachweisen. Deshalb excidirte ich einen solchen Herd aus der Bauchwand und implantirte ihn einem anderen Hunde unter die Haut des Oberschenkels. Wie bei dem ersten Hunde, so brach auch hier die anfänglich verheilte Wunde von der Tiefe her wieder auf und entleerte dünnflüssigen, theilweise fast wässerigen Eiter, in dem die Hefen oft in ganzen Colonien anzutreffen waren.

Obschon bei diesen Experimenten die Gewebsveränderungen zwar nicht mit Sicherheit als durch die Hefen veranlasst bezeichnet werden können, so stellen sie doch einen grossen Fortschritt gegenüber den früher mit Hefen angestellten Thierinfectionen insofern dar, als sich mit absoluter Gewissheit dabei herausgestellt hat, dass eine Vermehrung der Hefen im Thierkörper stattgefunden hat, während bisher nur gerade das Gegentheil aus den Beobachtungen geschlossen worden ist.

Schon im Juni und Juli 1894 habe ich dann, sobald ich nur im Besitze von Reinculturen war, diese Versuche an Hunden wiederholt, indem ich kleine Mengen der Cultur unter das Periost bei sorgfältigster Beachtung der aseptischen Cautelen brachte. Die Wunden schlossen sich auch hier, dann aber trat in der Tiefe Fluctuation auf, die dort angestauten Eitermengen brachen nach aussen durch; ich habe diesen Eiter sowohl mikroskopisch, wie auch durch die Cultur genau untersucht und constatire hier, um weitere Missverständnisse zu vermeiden, dass dieser

Eiter im Anfange nur Hefen enthielt und gänzlich frei von anderen Mikroorganismen, zumal Bakterien war, besonders dann, wenn ich durch eine mechanische Eröffnung mit sauberen Instrumenten dem Durchbruche des Abscesses zu Hilfe kam und mir auf diese Weise zuverlässig unverunreinigtes Untersuchungsmaterial verschaffte.

Ich will auch noch hinzufügen, dass auf gewöhnlichem Nährboden, wie Gelatine und Agar, die Schizomyceten viel rascher und üppiger wachsen, als wie die in Frage stehende Hefeart, so dass sie bei verunreinigtem Material, wie z. B. dem aus längere Zeit offen stehenden Geschwüren entnommenen Eiter die benachbarten Hefecolonien vollständig überwucherten.

Ein ganz anderes Resultat lieferte eine Ueberpflanzung von erweichtem Gewebe aus dem oben beschriebenen Herde der Lunge der Frau unter das Periost der Tibia eines anderen Hundes. Hier verheilte die Wunde nach vorübergehender Eiterung und es entwickelte sich unter der Haut eine langsam wachsende, solide Geschwulst, die innerhalb von zwei Monaten die Grösse eines Taubeneies erreichte. Die Consistenz war sehr weich. Etwa 2 Monate nach der Impfung wurde ein Stück aus der Geschwulst exstirpirt, um ihre histologische Structur festzustellen. Sie bestand aus einem sehr weichen, ödematösen, blutgefässreichen Granulationsgewebe mit theilweise verfetteten Stellen und Partien von wirklichem Schleimgewebe. In der Geschwulst selbst habe ich nach längerem Suchen einige wenige Hefen gefunden; nach dieser Excision des Geschwulststückchens trat nicht sogleich eine Prima reunio der Operationswunde ein, dieselbe eiterte vielmehr über längere Zeit, und während der Eiterung nahm die Geschwulst an Grösse stetig ab, um schliesslich ganz und gar zu verschwinden.

In dem Eiter liessen sich die Hefen viel leichter und in viel grösserer Zahl auffinden, als wie in dem herausgeschnittenen Probestückchen.

Ich weiss nicht, ob man diese Geschwulstbildung der Wirkung der Hefen allein zuschreiben darf, fast möchte ich dies bezweifeln, denn selbstverständlich war das der Leiche 40 Stunden nach dem Tode entnommene Material in der Lunge, die mit den anderen Organen zusammen in einer Kiste von Anclam in das pathologische Institut transportirt wurde, durch allerlei fremde Mikroorganismen verunreinigt. Vielleicht ist die Geschwulst als die Folge einer Mischinfection anzusehen, die verschwand, sobald den Stoffwechselproducten der Infectionsträger durch die Incision der Abfluss nach aussen gestattet war. Ich habe geglaubt, auch diesen Versuch anführen zu müssen, trotzdem er ja nicht als reines Experiment gelten kann und vor allem nicht als stringenter Beweis für die schädigende Wirkung der Hefen ausgegeben werden darf.

Die Hunde sind jedenfalls, soviel erhellt schon aus den angeführten Versuchen, für die in Frage stehenden Blastomyceten wenig empfänglich. Noch mehr geht dies aus folgenden Experimenten hervor.

Subcutane Injectionen grösserer Mengen von Bouillonculturen rufen nur Schwellung und entzündliche Verdickung an der Injectionsstelle hervor, die nach einigen Wochen spontan zurückgeht. Einspritzungen in die Venen oder die Bauchhöhle werden ohne irgendwelche krankhaften Symptome ertragen. Des weiteren habe ich versucht, die Hefen mechanisch in die Haut einzureiben, um so vielleicht eine Erkrankung herbeizuführen. Zu diesem Zwecke wurde die Haut der Brust oder des Bauches handtellergross rasirt, sorgfältig gereinigt und desinficirt und mit steriler Kochsalzlösung bespült, dann noch einmal mit einem ausgekochten Rasirmesser etwas energischer geschabt, so dass zahlreiche Erosionen gesetzt wurden, wie etwa bei einem Menschen, der von einem ungeübten Barbier mit stumpfem Messer rasirt wird. Auf der so verletzten Haut wurden dann Hefen mechanisch mit dem Finger verrieben. Trotz mehrmaliger Wiederholung der Procedur in den nächsten Wochen blieben die Thiere völlig gesund.

Bei Injectionen von Schwemmculturen in drüsige Organe, wie die Brustdrüse einer Hündin oder den Hoden eines Hundes, wurde nur sehr starke Schwellung der Drüsen innerhalb der nächsten Tage beobachtet. Dauernde Veränderungen, insonderheit Wucherungen oder geschwulstartige Verdickungen sind jedenfalls nicht zurückgeblieben.

Wir sehen also, dass Verimpfungen der Hefen in den Körper von Hunden nur vorübergehende Entzündungen hervorrufen, die in geeigneten Fällen ihren Ausgang in eitrige Schmelzung nehmen und dann verheilen, in anderen dagegen einfach zurückgehen, ohne dass es zur Eiterung dabei kommt.

Aehnlich verhalten sich die Kaninchen und Meerschweinchen und Katzen den Hefen gegenüber. Es wurden auch hier alle bei den Hunden verwandten Infectionsmodi herangezogen und stets nur entzündliche Veränderungen danach bemerkt, die entweder mit oder ohne Eiterung zur Ausheilung kamen. Ueber einen besonderen Versuch beim Meerschweinchen soll weiter unten noch berichtet werden.

Von allen Thierarten die grösste Empfänglichkeit für die pathogene Hefeart zeigen die Mäuse. Ich habe im Laufe der Jahre die verschiedensten Arten derselben geprüft und gefunden, dass sie alle in gleicher Weise prompt auf die Infektionen reagiren, dass aber im Laufe der Fortzüchtung eine beträchtliche Veränderung in der Infektionsdauer sich herausgebildet hat.

Im Dezember 1894 injicirte ich weissen Mäusen 0,25—0,5 ccm Schwemmkulturen unter die Haut und in die Muskulatur des Rückens oberhalb der Schwanzwurzel. Die Mäuse starben sämmtlich und zwar

innerhalb eines Zeitraums von 4—10 Tagen. An der Injektionsstelle lagen ganz ausserordentlich reichliche Mengen von Hefen in Gruppen beisammen, das Bindegewebe und die Muskulatur auseinander drängend. Die Muskelfasern zeigten im weiteren Umfange alle Stadien der Fettmetamorphose, zum Theil sahen sie auch ganz nekrotisch aus. Daneben fanden sich in den Muskelfasern wie auch innerhalb des Bindegewebes zahlreiche kleine Rundzellen, so dass hier also degenerative und entzündliche Veränderungen neben einander her gingen. Eitrige Schmelzung war nirgends bemerkbar. Die inneren Organe erschienen bei der Betrachtung mit blossem Auge gesund.

Durch die mikroskopische Untersuchung sowohl wie auch durch die Kultur wurde festgestellt, dass im Blute des Herzens, in den Gefässen der verschiedensten Organen, wie z. B. des Herzmuskels, der Leber, ganz besonders aber der Lungen und der Nieren sich grosse Mengen von Hefen befanden. Es hatte sich also eine Art Septicaemie herausgebildet.

Dort, wo die Hefen in Gruppen liegen, sind die Capillaren bezüglich die Venen dadurch sehr stark erweitert. Dies ist besonders deutlich in den Glomerulis, aber auch zwischen den Harnkanälchen der Nieren zu sehen. Hier besteht oft eine Hälfte oder ein noch grösserer Theil des Glomerulus aus einem einzigen sehr stark erweiterten Gefäss, es lässt sich aber natürlich hierbei nicht mit Sicherheit entscheiden, ob dieser grosse Hohlraum durch Dehnung einer einzigen Gefässschlinge oder nicht viel mehr unter Schwund und Zerreissen der Wände durch Confluiren mehrerer Capillaren entstanden ist. Soviel lässt sich aber aus diesen Bildern mit aller Bestimmtheit schliessen, dass die Dehnung nicht durch einfache Embolie der Hefen sondern vielmehr durch eine nachträgliche Zunahme des Volumens der Emboli entstanden sein muss. Diese kann durch zwei Momente veranlasst sein, entweder es hat eine Vermehrung der Hefen stattgefunden oder aber die einzelnen Hefen sind grösser geworden. Ob und wie weit etwa die erste Eventualität zutrifft, darüber liesse sich bei diesen Präparaten wohl streiten, dagegen ist es unzweifelhaft, dass die einzelnen Hefen viel mehr Platz für sich beanspruchen, wenn sie im Thierkörper zu Parasiten werden. Einmal sind die Hefezellen bei den Mäusen grösser wie die auf den Kulturen, dabei werden auch sehr vielfach die Membranen dicker, dann aber bildet sich um die Hefen eine Kapsel homogener Substanz, ähnlich wie solche die Hefen in den Knochenheerden der Frau K. umgab. Anfänge dieser Kapselbildung findet man schon 24 Stunden nach Einbringung in den Thierkörper. In dem Eiter der mit Hefe inficirten Hunde fanden sich sowohl innerhalb wie ausserhalb der Eiterkörperchen eine grosse Zahl von Blastomyceten, welche nackt waren, während hingegen andere eine allerdings weniger umfangreiche Kapsel zeigten. Bei Kaninchen

und Mehrschweinchen habe ich die Kapsel nur in den ersten Tagen nach der Impfung gefunden. Nach Verlauf einiger Wochen war von derselben bei den getödteten Thieren nichts mehr zu sehen, die Reste und Trümmer der Hefen an der Impfstelle lagen ohne Hülle in offenbarer Degeneration begriffen im Gewebe. Bei Mäusen findet sich die umfangreichste Kapsel.

Ich werde auf die Eigenthümlichkeiten bei der Kapselbildung noch einmal an anderer Stelle zurückkommen.

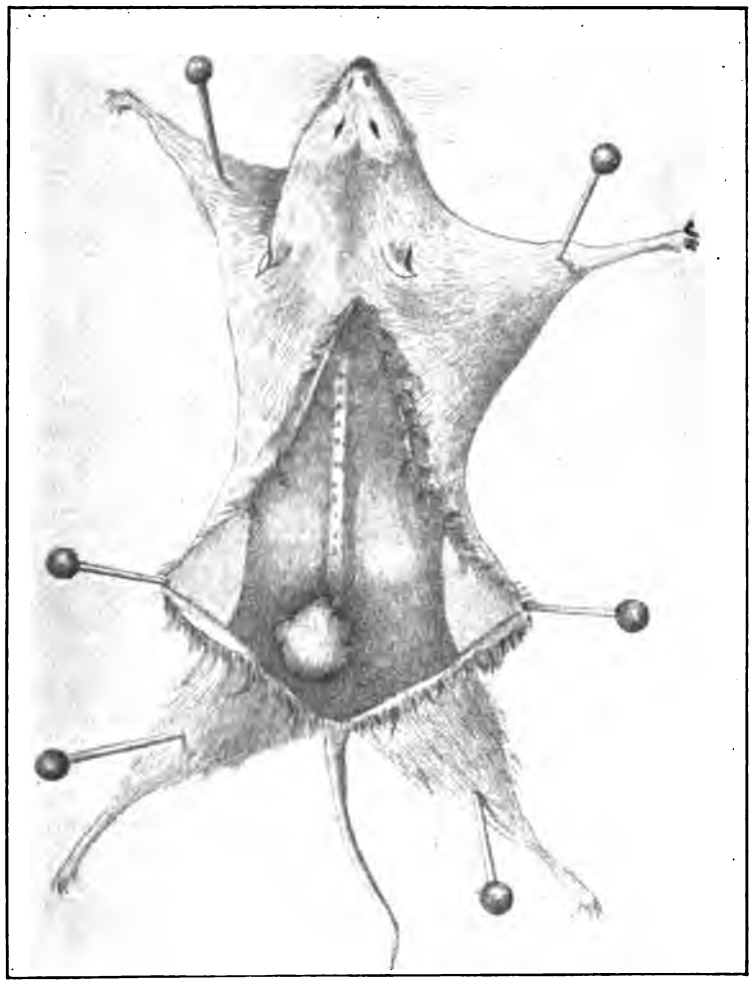
Zum zweiten Male inficirte ich eine grössere Anzahl von Mäusen, und zwar weissen wie grauen, im Dezember 1895, also etwa ein Jahr später. Wiederum erlagen die geimpften Mäuse alle insgesammt der Infection, aber viel später als bei den Thieren der ersten Versuchsreihe. Bei diesen war wie gesagt der Tod 4—10 Tage nach der Impfung erfolgt, bei den Mäusen der zweiten Versuchreihe hingegen trat der Exitus innerhalb eines Zeitraums vom 17.—33. Tage nach geschehener Impfung ein. Die ersten Krankheitserscheinungen machten sich bei diesen Mäusen überhaupt erst am 14. Tage bemerkbar. Das bis dahin völlig muntere Thier sass an dem genannten Tage still zusammengekauert in einer Ecke, frass nicht mehr ordentlich und reagirte bei Schütteln und Klopfen an den Käfig äusserst wenig und langsam, ja blieb sogar bei Berühren des Leibes selbst unbeweglich sitzen. Am 17. Tage stellten sich klonische Zuckungen am ganzen Körper ein, in deren Verlauf das Thier einging. Ein Symptom, das bei anderen Mäusen vielfach ganz in den Vordergrund trat, fiel bei dieser nicht so sehr auf, nämlich Athembeschwerden. Fast immer war in den letzten Tagen die Athmung beschleunigt und beschwert und wurde dann mit Zuhülfenahme der gesamten Hilfsmuskulatur ausgeführt.

Die Sektion ergab sehr überraschende und interessante Resultate. Waren die Hefen durch eine Platinöse unter die Haut des Rückens gebracht, so fand sich hier eine geschwulstartige Verdickung, diese Masse war meistens sehr weich, sah weiss aus, in manchen Fällen trocken, fast wie käsiges Material oder eingedickter Eiter in ganz alten Abscessen, oder sie war in anderen Fällen mehr feucht, sodass sie dann mehr wie markiges Sarkomgewebe, dem etwas glasig aussehendes Schleimgewebe beigemischt ist, erschien. Die Haut liess sich in einzelnen Fällen leicht von diesem Herde trennen, dann war die Oberfläche glatt, meistens jedoch war die Haut fest damit verwachsen und konnte nur unter Mitnahme von Geschwulstsubstanz entfernt werden. Ebenso innig war die Verbindung mit der darunter liegenden Muskulatur des Rückens oder Schenkels, in deren Spalten die Geschwulstmasse eindrang. Ganz besonders reichlich ist die Geschwulstentwicklung dort, wo sich normalerweise Fettgewebe vorfindet.

Schon am Rücken fällt in der Umgebung der Impfstelle die schein-

bar aussergewöhnlich starke Entwicklung des Fettes auf, das sich zwischen die einzelnen Muskeln und Muskelgruppen einschiebt. Ganz besonders tritt aber die Volumenzunahme des Fettes in die Erscheinung, wenn die Hefen in die Bauchhöhle verimpft worden sind. Dann ist

Fig. 8.



Maus mit Saccharomykoseherd an der Impfstelle. Dauer der Infection 80 Tage.

alles das, was an Fettgewebe innerhalb der Bauchhöhle gelegen ist, sehr vergrössert, z. B. die Fettläppchen, die die Saamenbläschen umgeben, und die Appendices epiploicae. Letztere erscheinen einfach riesenhaft, erreichen vielfach die Grösse von Erbsen. Auch die Bauchdecken sind meistens in weiterer Umgebung der Einstichöffnung von

dem eigenthümlichen, weissen, fremdartig aussehenden Material durchsetzt und beträchtlich verdickt.

Ausser diesen Veränderungen an der Impfstelle finden sich regelmässig kleine, weisse, submiliare Knötchen ähnlicher Substanz in den Lungen, den Nieren und dem Gehirn. Die Leber, Milz und das Herz sind meistens ganz unverändert.

Gleich während der Obduktion wurden Schnitte und Zupfpräparate von den verschiedenen Erkrankungsherden angefertigt und festgestellt, dass die Veränderungen sowohl an der Impfstelle wie auch den inneren Organen durch die Hefen hervorgerufen waren und dieselben in ungeheurer Zahl enthielten. Aussaaten auf den verschiedenen Nährböden ergaben Hefekulturen in grosser Zahl. In Fällen, wo die Sektion unmittelbar nach dem Eintritt des Todes vorgenommen wurde, waren die Hefen die einzigen Mikroorganismen, die sich aus den Erkrankungsherden züchten liessen, in Fällen natürlich, wo die Sektion erst einige Stunden nach erfolgtem Exitus vorgenommen werden konnte, ergaben die Aussaaten nicht Reinkulturen, sondern die Hefen waren dann mit verschiedenen saprophytischen Bakterien vermischt. Es waren dies besonders kurze, dicke Stäbchen und weisse Staphylokokken. Beide Bakterienarten wurden auf gesunde Mäuse überimpft und erwiesen sich als unschädlich.

## Mikroskopischer Befund.

Bei der frischen Untersuchung zeigt sich, dass sämmtliche Hefen von kleineren oder grösseren Kapseln umgeben sind, die vielfach mit einander verschmelzen. Die Hefen selbst haben verschiedene Grösse und zeigen überhaupt die Mannigfaltigkeit in Form und Aussehen, die schon in den früheren Beschreibungen hervorgehoben worden ist.

Von den verschiedenen Theilen wurden Stücke in Alkohol, Müller'scher Flüssigkeit, Sublimat oder Flemming'scher Flüssigkeit fixirt und dann in der oben angegebenen Weise gefärbt.

Die weisse, tumorartige Auftreibung an der Impfstelle macht unter dem Mikroskope einen ganz und gar fremdartigen Eindruck. (Vergl. Taf. I, Fig. 1.) Sie gleicht überhaupt keinem sonst in der Pathologie vorkommenden Gewebe, sondern besteht in ihrer Mitte nur aus zahllosen, dicht an einander liegenden Hefen von sehr verschiedener Grösse. Diese Hefen liegen fast sämmtlich von einer Kapsel umgeben, entweder einzeln oder in Gruppen beisammen, umsponnen und durchflochten von sehr dünnen Bindegewebsfasern, in oder an denen nur hier und da ein Kern erkennbar ist. An einzelnen Stellen ist das Bindegewebe etwas reicher entwickelt und theilt dann gewissermassen diese grossen Hefekolonien in kleinere Abschnitte, ähnlich wie z. B. im Fettgewebe durch derartige Bindegewebszüge kleinere Lappen und Läppchen gebildet werden. An der Grenze zum Gesunden sieht man noch einige vereinzelte Hefen weiter

in das Gewebe vorgeschoben, hier findet man dann auch eine sehr geringe Anhäufung kleiner Rundzellen. Aber man ist immer wieder aufs neue erstaunt über die im Verhältniss zu der grossen Zahl der Parasiten unbedeutende, kaum in Betracht kommende Reaction des Gewebes, auch ist nicht etwa der ganze Herd von einer fortlaufenden Infiltrationszone wie von einem Walle umgeben, sondern die Zellen liegen immer an einzelnen Stellen in Gruppen bei einander, während an anderen Punkten die Hefen direct an ganz unverändertes Gewebe angrenzen. Dies trifft besonders für die Musculatur zu. Hier sind die einzelnen Muskelfasern durch Züge von Hefen auseinandergedrängt, ohne dass dies anscheinend die Muskeln irgend wie tangirt. Manchmal sieht man sogar, dass die Hefen einen Theil der Muskelfasern selbst substituirt haben; auch diese lassen im gefärbten Präparate kaum eine einzige Veränderung erkennen, die als reactive Entzündung gedeutet werden könnte. Die Zellvermehrung ist äusserst gering.

Ganz ähnliche Bilder liefern Schnitte durch die Bauchwand der in das Abdomen geimpften Mäuse. Auch die Vergrösserungen der Appendices epiploicae und der übrigen in der Bauchhöhle gelegenen Fettläppchen beruhen nicht auf einer Vermehrung der Gewebselemente. Vielmehr sind auch diese gewissermassen „Pseudolipome“ zu nennenden Geschwulstbildungen nur durch eine massenhafte Ansiedelung von Hefen im Gewebe hervorgerufen. Ueberall sieht man grössere uud kleinere, eingekapselte Hefen zwischen den Fettgewebszellen, bezüglich den Resten der Fettzellen liegen, denn zum grossen Theile sind die Hefen auch in die Fettkörper eingedrungen und haben diese theilweise substituirt. Auch hier ist nur ein Maschenwerk von feinem, kernarmem Fasergewebe erhalten, das die Hefen umspinnt und in ihrer Lage fixirt. Entzündliche Wucherung des Gewebes selbst kommt also bei der Abschätzung der Gründe, die die Vergrösserung bedingen, garnicht oder so gut wie gar nicht in Frage.

Das Herz wurde unaufgeschnitten fixirt und gehärtet. Sowohl in dem Herzblut innerhalb der Höhlen, wie auch in den Blutgefässen zwischen den Muskelfasern liegen vereinzelte oder kleine Gruppen von Hefen theils nackt, theils von Kapseln umgeben. Auf Längsschnitten durch die Musculatur sieht man zuweilen eine doppelte Reihe von Hefen in den erweiterten längsgetroffenen Capillaren liegen. Grössere Herde oder Colonien sind nirgends vorhanden.

Ebensowenig trifft man solche in Milz oder Leber an, auch hier kommen nur vereinzelte Hefen innerhalb der Blutgefässe vor.

Nieren: In den Nieren hingegen sieht man in den mikroskopischen Schnitten, dass die schon mit blossem Auge erkennbaren weissen Knötchen ähnliche Zusammensetzung zeigen, wie die Geschwülste an der Impfstelle oder im Fettgewebe der Bauchhöhle. Die sehr verschieden grossen Hefen liegen meistens eingekapselt, dicht gedrängt bei einander, von nur spärlich entwickeltem, feinem Fasergewebe durchwirkt und umsponnen. Eine entzündliche Wucherung ist in dem benachbarten Bindegewebe nur in sehr geringem Maasse ausgebildet. In der Umgebung der grösseren Herde findet man vereinzelte Hefen vielfach im Inneren der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen als wirkliche Zelleinschlüsse. Ausser den grossen, makroskopisch erkennbaren Knoten sind noch eine ganze Zahl von kleineren Gruppen von Hefen in den Nieren vorhanden. So trifft man besonders innerhalb der Glomeruli solche Herde an, welche diese ganz oder theilweise zerstört haben und den innerhalb der Bowman'schen Kapsel gelegenen Raum anfüllen, Bilder, wie wir sie auch bei der vorher angeführten Versuchsreihe beschrieben haben. Zuweilen sieht man, dass auch das an den Glomerulus angrenzende Stück des Tubulus contortus ganz und gar mit Hefen erfüllt ist; diese haben offenbar die Epithelien zerstört, denn man findet in diesen Röhren nichts mehr von Epithelauskleidung, vielmehr wird die Wandung einfach von der nackten Membrana propria gebildet. Es scheint nach diesen Bildern so, als ob die Infection

der Harnkanälchen von dem Glomerus her erfolgt, denn auch in denjenigen erkrankten Harnkanälchen, bei denen ein directer Zusammenhang im mikroskopischen Schnitte mit einem veränderten Glomerulus nicht nachweisbar ist, ist allemal die Membrana propria gut erhalten; diese setzt offenbar dem Andringen der Hefen einen bedeutenden Widerstand entgegen. Sehr zierlich sind die Bilder, die man an der Grenze dieser „Hefenschläuche" zu den mit Epithelien versehenen unteren Abschnitten der Harnkanälchen antrifft. Hier liegen ein, zwei oder noch mehr Hefen innerhalb der Epithelzellen, deren Protoplasma nun natürlich in demselben Maasse schwindet, als wie die Hefen an Zahl und Grösse zunehmen. Der Kern ist anfangs noch erhalten, liegt allerdings gegen den Rand der Zelle hin verdrängt und ist abgeplattet, schiesslich bleibt von der ganzen Zelle nur noch ein schmaler Saum oder membranartige Hülle zurück, die die kleine Hefecolonie noch als ein kleines, zusammengehöriges Ganze gegen die Nachbarschaft abgrenzt, bis schliesslich auch diese Hülle zerreisst und die Hefen dann in der nur von nackter Membrana propria umkleideten, vielfach erweiterten Röhre ohne Ordnung gelegen sind.

Durch die Wucherung der Hefen in dem Gewebe und den starken Druck, den sie auf die Nachbarschaft ausüben, können natürlich allerlei secundäre Veränderungen hervorgerufen werden. So findet sich z. B. in einer Niere an der Grenze zwischen Mark- und Rindensubstanz ein Herd, der die zur Rinde aufsteigenden Arterien entweder zerstört oder verstopft hat. Hierdurch sind ganz ähnliche Veränderungen in dem zu diesen Arterien gehörigen, keilförmigen Abschnitte der Niere hervorgerufen, wie wenn ein blander Embolus den Abschluss verursacht hätte, d. h. der von den Arterien versorgte, kegelförmige Abschnitt der Nierenrinde ist abgestorben und giebt keine Kernfärbung mehr, genau wie beim sogenannten Infarct. In und um den nekrotischen Herd trifft man umfangreiche Blutungen.

Gehirn: Im Gehirne sind, wie gesagt, auch schon mit blossem Auge submiliare Knötchen zu erkennen, sie treten ganz besonders deutlich hervor, wenn man dünne, etwa 1 mm dicke Scheiben des Gehirns, nach vollkommener Wasserentziehung durch absoluten Alkohol, in Xylol legt. Dann hellt sich die Gehirnsubstanz und die überziehende Haut vollkommen auf, wird klar und durchscheinend, während die Erkrankungsherde immer opak bleiben. Sie erscheinen deshalb in auffallendem Lichte als kleine, milchig weisse, in durchfallendem Lichte als kleine, dunkle Knötchen. Schon makroskopisch kann man auf diese Weise sicher feststellen, dass einzelne Herde mitten in der Hirnsubstanz selbst liegen, während hingegen andere mehr auf der Oberfläche und in der Pia mater localisirt sind. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich nun, dass die Herde wieder ganz scharf umschriebene Hefecolonien darstellen, die, soweit sie im Gehirn selbst gelegen sind, eine ausgesprochen runde Form darbieten, an der Oberfläche dagegen unregelmässig in Gestalt und Abgrenzung sind. In der Mitte dieser Herde ist von Hirnsubstanz nichts mehr zu erkennen, nur ganz vereinzelte Zellen mit feinen Ausläufern findet man darin, auf der Grenze zum Gesunden sieht man bei starker Vergrösserung, dass die Abgrenzung doch nicht ganz so scharf und bestimmt ist, wie es bei schwacher Vergrösserung schien. Man findet nämlich in der nächsten und auch etwas weiterer Umgebung vereinzelte Parasiten. Die Ganglienzellen und die Neuroglia verhalten sich dabei absolut passiv, man findet auch nicht eine Andeutung einer Zellvermehrung. Die Herde an der Hirnoberfläche sind keineswegs nur auf die Pia beschränkt, sondern greifen überall mit unregelmässigen Ausläufern auf die Rindensubstanz über, dieselbe vollständig zerstörend und ersetzend.

Ausser dieser völligen Reactionslosigkeit des Gewebes, die immer wieder von Neuem verwundert, fällt die Form der Hefen im Gehirne auf. Diese zeigen erstens zum Unterschied von den Parasiten in anderen Organen eine grosse Uebereinstimmung

in der Grösse, die etwa den mittelgrossen Formen entspricht. Zweitens weicht von dem gewöhnlichen Befunde ab, dass die Hefen nackt im Gewebe liegen und der Kapsel fast vollständig entbehren. Die Parasiten liegen ganz dicht gedrängt bei einander, nur bei einigen wenigen ist eine schmale Kapsel angedeutet.

Lungen: Ganz abweichend hiervon ist das Bild, das uns die Lungenschnitte bei der mikroskopischen Untersuchung darbieten. Zwar trifft man auch hier, ähnlich wie in den anderen Organen, Gruppen von Hefen an, daneben aber sehen wir die Lungen überall diffus von einzelnen Hefen durchsetzt; es giebt kein Gesichtsfeld, das nicht zahlreiche Hefen enthielte. Sie liegen in den Alveolarsepten, dem peribronchialen und interlobulären Bindegewebe und im Lumen der Venen in allen Teilen der Lunge theils einzeln, theils in Gruppen bei einander. Auch hier finden sich kaum entzündliche Veränderungen, nur einzelne Alveolen zeigen durch Anfüllen mit desquamirten Epithelien einen gewissen Grad der Reizung an. Die Epithelien beherbergen theilweise Hefen in ihrem Innern. Sonst enthält die Lunge grössere, atelektatische Bezirke. Ich habe bei der Beschreibung dieser Befunde in einer früheren Arbeit [1]) für diese eigenthümliche Durchsetzung der Lungen mit Hefen den Ausdruck „Verhefung“ gebraucht, in ähnlichem Sinne, wie man wohl sonst von einer Verschimmelung lebender oder todter Substanzen spricht. Ich kann angesichts der erneuten Durchsicht der Präparate den Ausdruck nur wiederholen.

Es verhält sich das Gewebe bei der Durchdringung mit den Hefen fast völlig passiv, die ganzen Veränderungen werden lediglich in Folge einer Durchwucherung der Gewebe mit Hefen, durch eine „Verhefung“ hervorgerufen. An keiner Stelle wird durch Ausbildung einer reactiven Entzündung dem andringenden Feinde entgegengearbeitet, nirgends wird dem Fortschreiten, der Vermehrung der Hefen durch Ausbildung eines leistungsfähigen Granulationsgewebes ein Ziel gesetzt. In der Lunge speciell fällt neben dieser Eigenthümlichkeit noch die ganz ausserordentliche Verschiedenheit in der Grösse der einzelnen Hefen, besonders im Gegensatz zu den Hefen im Gehirne auf. Man findet neben ganz kleinen Formen, die mit der kaum erkennbaren Kapsel noch nicht die Grösse eines Blutkörperchens erreichen, Formen vom Umfange von Leberepithelien und noch grössere, bei denen schon die Hefezelle selbst die Grösse eines grossen Epitheliums hat und nun noch durch Umkleidung mit einer dem entsprechenden Kapsel geradezu gewaltige Formen liefert.

Es müssen gerade in der Lunge, vielleicht wegen des geringen Gewebsdruckes oder des leichten Zutritts von Sauerstoff offenbar ganz besonders günstige Bedingungen für die Entwickelung der einzelnen Hefen vorhanden sein, denn es ist auffallend, dass wir derartige weitgehende Unterschiede in der Grösse, die eben durch das enorme Wachsthum einzelner Pilze geschaffen werden, bei den Hefen in der Lunge antreffen, während bei derselben Maus im Gehirne die Hefen die oben hervorgehobene Uebereinstimmung in der Grösse darbieten. Dieser Unterschied zusammen mit der Verschiedenheit in der Ausbildung der Kapsel könnte thatsächlich Zweifel darüber aufkommen lassen, ob die morphologisch so verschiedenartig erscheinenden Parasiten im Gehirne und Lungen wirklich identisch sind. Durch die Kultur lässt sich dieser Beweis dann leicht erbringen. Aussaaten aus den verschiedenen Herden ergeben gleiche Kulturen und Ueberimpfungen dieser Kulturen auf Thiere zeigen, dass

1) Virch. Arch. Bd. 144, S. 370.



LANE LIBRARY

die aus den kleinen Formen im Gehirne gewonnenen Kulturen sich in den Lungen wieder zu den grossmächtigen Formen auswachsen, und dass umgekehrt die von den grossen Individuen der Lunge entnommenen Hefen, auf Mäuse überimpft, im Gehirne die oben beschriebenen Eigenthümlichkeiten annehmen. Ich möchte an dieser Stelle auf die Beschreibung des mikroskopischen Befundes in den einzelnen Organen der Frau K. selbst verweisen, wo sich auch ähnlich wie hier eine Verschiedenheit der Parasitenformen in den verschiedenen Erkrankungsherden geltend machte.

Die noch später an weissen und grauen Mäusen ausgeführten Infectionen hatten durchschnittlich eine noch längere Erkrankungsdauer zur Folge.

So wurde z. B. am 3. Januar 1896 eine Maus (No. 20) mit kleinen Lungenstückchen einer am 9. December also vor 25 Tagen inficirten Maus geimpft. Sie starb erst am 25. März, das ist nach 81 Tagen, also fast 3 monatlicher Krankheitsdauer.

Am 25. März wurden wiederum mit Lungenstückchen von dieser Maus 3 andere Mäuse (No. 21, 22, 23) inficirt, von denen 2 schon in den nächsten Tagen ohne bemerkenswerthen Befund starben, die dritte (No. 23) dagegen am 20. 4. 96. erlag. An der Impfstelle fand sich eine bohnengrosse Geschwulst.

Von dieser Geschwulst wurden am 20. 4. 96. kleine Stückchen 3 Mäusen (24, 25, 26) unter die Haut des Rückens, einem Hunde unter die Haut des Kopfes gebracht; von den drei Mäusen starb die

erste No. 24 am 10. 5. 96. also nach 20 Tagen
zweite No. 25 am 30. 6. 96. also nach 71 „
dritte No. 26 am 8. 7. 96. also nach 80 „

Am 7.5.96. erhielten mehrere Mäuse Schwemmkulturen in den Bauch, von diesen starb die letzte No. 28 am 28. 7. 96. also nach 83 Tagen.

Aus dieser Aufzählung ist zu ersehen, dass die Infectionsdauer allmälig noch grösser geworden ist, dass die Thiere der Wirkung der Hefen zum Theil erst nach 71, 80, 81 oder 83 Tagen erlegen sind.

Bezüglich des Sectionsbefundes ist zu bemerken, dass die Veränderungen an der Impfstelle wie auch in den Organen im Ganzen den eben beschriebenen Befunden gleichen, sich jedenfalls nur graduell davon unterscheiden, indem einmal die Geschwulst an der Impfstelle bei langer Infectionsdauer regelmässig ganz besonders gross wird und ausserdem auch die schon makroskopisch erkennbaren Herde in den inneren Organen ebenso wie die „Pseudolipombildung“ in der Bauchhöhle mit der Zeit an Grösse zunimmt.

Eine Ausnahme hiervon machen die Lungen und Nieren der vier Mäuse mit ganz langer Versuchsdauer von 71—83 Tagen (cf. Taf. II, Fig. 3 u. 4). Auch hier ist die ganze Lunge mit Hefen durchsetzt, die sämmtlich eingekapselt sind und sehr verschiedene Grösse zeigen. Die Lunge selbst ist aber fast durchweg hepatisirt. Das interstitielle Gewebe ist überall

kleinzellig infiltrirt, vielfach sieht man Riesenzellen, in diesen liegen häufig die Parasiten eingeschlossen. Die makroskopisch erkennbaren Knötchen sind nur zum kleineren Theile von Hefen gebildet, die Hauptmasse derselben stellen Abkömmlinge der Gewebszellen dar. Es tritt also bei ganz langsamem, schleichendem Verlaufe der Krankheit allerdings eine Wucherung des Gewebes ein, die zur Bildung von hochentwickelten Zellen, ja von Riesenzellen führt. Auch in den Nieren findet man in der Umgebung der Parasiten kleinere und grössere Felder von Bindegewebe, so dass es keinem Zweifel unterliegen kann, dass sich auch hier das interstitielle Gewebe an dem Krankheitsprocesse betheiligt und die Parasiten gleichsam einzukapseln bestrebt ist (cf. Taf. II, Fig. 3).

Dieser Befund entspricht gewissermassen den Veränderungen in dem primären Erkrankungsherde an der Tibia der Frau K. Auch bei diesem, der sich ja in der Zeit von Monaten entwickelt hat, hat das Gewebe gegen die Eindringlinge noch energisch reagirt und sich durch Ausbildung eines hochentwickelten Granulationsgewebes derselben zu erwehren gesucht. Später, als durch die Allgemeinerkrankung der Körper erschöpft war, ist es in den übrigen Herden nicht mehr recht zu einer Reaktion gekommen, die Parasiten haben das Gewebe, fast ohne Widerstand zu finden, zerstört.

Ich muss noch einen Augenblick auf die an Meerschweinchen angestellten Versuche zurückkommen. Bei diesen sowohl wie auch bei Kaninchen führten die Injectionen von Schwemmculturen für gewöhnlich nur vorübergehende, entzündliche Veränderungen herbei; tödtet man nach Verlauf von etwa 14 Tagen, nachdem die entzündliche Infiltration etwas zurückgegangen ist, die Versuchsthiere, so finden sich an der Impfstelle allerdings massenhafte Hefen oder wenigstens Reste von Hefen vor, die aber auf den ersten Blick erkennen lassen, dass sie dem Untergange geweiht und in hohem Grade degenerirt sind. Man findet nur ganz ausnahmsweise eine Kapsel um noch gut erhaltene Blastomyceten, sonst aber nur nackte Membranbruchstücke. Anders war dies bei einem Meerschweinchen, dem ich am 25. 3. 96. unter die Haut des Rückens Lungenstückchen einer Maus (No. 20) brachte, die 81 Tage nach der Infection gestorben war. Das Meerschweinchen ging am 15. 4. 96. also nach 21 Tagen ein, während ein zweites, genau so behandeltes wahrscheinlich einer intercurrenten Krankheit schon am 3. Tage erlag. Die Section dieses letzteren bot nichts Beachtenswerthes. Dagegen fand sich bei dem nach drei Wochen verendeten Meerschweinchen an der Infectionsstelle eine kleine Höhle mit flüssigem Eiter, die Muskulatur an der linken Seite der Wirbelsäule zeigte kleinere Infiltrationsherde, die ebenfalls mit eiterähnlichem Inhalte erfüllt waren. Die Muskulatur des linken Schenkels sah ganz und gar opak und nekrotisch aus, bei mikroskopischer Untersuchung fand sich hochgradige Fettmetamorphose. In

dem Eiter lagen sehr zahlreiche Hefen, von Kapseln umgeben, theils innerhalb theils ausserhalb der Zellen. In der verfetteten Muskulatur traf man nur herdweise Hefen an, in grösserer Menge dagegen im Knochenmark von Femur und Tibia. Aussaaten liessen massenhafte Kolonien von Hefen aufgehen, zeigten also auf die Art, dass die Hefen lebensfähig geblieben waren. In den inneren Organen waren Hefen auch anzutreffen, aber nur in geringer Menge. An Nerven und Rückenmark habe ich keine Veränderungen entdecken können.

Ich hatte das aus der hochgradigen Degeneration der Muskulatur schliessen zu müssen geglaubt, denn zur Erklärung derselben reichten mir die sonstigen localen Veränderungen eigentlich nicht recht aus. Dieser Versuch scheint mir besonderer Mittheilung werth, weil durch ihn gezeigt wird, dass unter besonders günstigen Bedingungen eventuell auch andere Thiere wie gerade Mäuse für die Hefen empfänglich sind. Ich bemerke noch, dass ich von dem Eiter Aussaaten gemacht habe, die nur Kolonien von Hefen, nicht aber von anderen Eiterregern ergeben haben.

Die Thierversuche zeigen also Folgendes:

Am meisten empfänglich von allen darauf hin geprüften Thieren sind für diese erste pathogene Hefe die Mäuse. Die Infectionsdauer wechselt, einmal wohl nach der Menge der verimpften Hefen, zweitens nach der Virulenz derselben. Während der nunmehr fast 3 Jahre fortgesetzten Züchtung und Beobachtung der Hefen hat eine Abnahme ihrer Virulenz stattgefunden. Die Mäuse sterben in der Zeit zwischen dem 4. bis zu dem 83. Tage nach der Infection. An der Infectionsstelle findet eine sehr erhebliche Vermehrung der Blastomyceten statt, die dann hier infolge ihrer Anhäufung im Gewebe geschwulstartige Knoten liefern. Diese scheinbaren Tumoren und besonders die Vergrösserungen der Fettläppchen sind lediglich durch die Einlagerung der Hefen hervorgerufen, eine Wucherung der Gewebselemente tritt nur in sehr beschränktem Maasse ein, die Tumoren sind also pathologisch anatomisch keine wahren, echten Geschwülste. Eine sehr bedeutende Vermehrung der Hefen findet auch in den verschiedensten innern Organen statt, besonders in Lungen, Nieren und Gehirn. Das Aussehen der Erkrankungsherde wie auch der Hefen selbst ist in den verschiedenen Organen sehr verschieden. Die Grösse der einzelnen Hefen variirt, am meisten in der Lunge, am wenigsten im Gehirne. Nur bei sehr langer Krankheitsdauer tritt eine Wucherung des interstitiellen Gewebes in den Organen ein. Der Tod der Mäuse erfolgt in vielen Fällen wohl hauptsächlich durch Erstickung infolge der „Verhefung“ der Lungen.

Von anderen Thieren reagirten in der ersten Beobachtungszeit Hunde durch eine vorübergehende Eiterung. Kaninchen und Katzen sind nicht empfänglich, Meerschweinchen nur in Ausnahmefällen.

Der thierische Organismus erwehrt sich der Hefen, indem er sie entweder einfach abtödtet, zerstört und resorbirt, oder aber indem er sie

durch abscedirende Entzündung mit dem Eiter nach aussen befördert. Die abgetödteten Hefen zeigen mannigfache Degenerations- und Involutionsformen und sind durch ihr glanzloses Aussehen sehr leicht von den hellleuchtenden, lebenden Hefen zu unterscheiden. Die allermeisten Parasiten umgeben sich im Thierkörper alsbald mit einer homogenen Kapsel, deren Grösse sowohl bei den einzelnen Zellindividuen, wie auch ganz besonders in den verschiedenen Organen sehr verschieden ist.

---

Es ist in diesem Falle zum ersten Male eine Gewebskrankheit auf Blastomyceten als Erreger zurückgeführt und hierdurch, wie auch durch den Thierversuch der Beweis erbracht, dass es überhaupt pathogene Hefen giebt. Zum andern ist es in diesem Falle ebenfalls zum ersten Male gelungen, sogenannte „Zelleinschlüsse", wie sie in malignen Tumoren in letzter Zeit so unendlich viel beschrieben worden sind, zu züchten und durch die Cultur erstens ihren parasitären Character und zweitens ihr eigentliches Wesen, in diesem speciellen Falle ihre Zugehörigkeit zu den Blastomyceten festzustellen. Die Ueberschrift meiner ersten Veröffentlichung über diesen Fall „Parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung" zeigt an, wie sehr ich mir gerade dieser Bedeutung vom ersten Augenblicke an bewusst gewesen bin.

In der Zwischenzeit sind nun eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die an meine Beobachtungen anknüpfend, neue, werthvolle Beiträge zur Pathogenität der Sprosspilze erbracht haben und die im folgenden kurz referirt werden sollen, und zwar werde ich zunächst die Arbeiten anführen, die auf pathogene Hefen bekannte oder unbekannte Thierkrankheiten zurückgeführt, dann diejenigen, die auf rein experimentellem Wege pathogene Blastomyceten gefunden haben, um darauf zur menschlichen Pathologie zurückkehrend weiterhin über eigene Versuche zu berichten und endlich etwas länger bei den Arbeiten zu verweilen, die von Saccharomykosen des Menschen handeln.

## Literaturübersicht.

Schon im Frühjahr 1895, also etwa 7 Monate nach meiner Publication, theilten Claudio Fermi und E. Aruch[1]) mit, dass es ihnen gelungen sei, die Ursache der als Lymphangitis epizootica[2]) bezeichneten

1) Claudio Fermi und E. Aruch, Ueber eine neue pathogene Hefenart und über die Natur des sogenannten Cryptococcus farciminosus Rivoltae. Centralblatt f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1895. Bd. 17. S. 593.

2) Andere Namen sind: Linfangite farcinoide oder Farcin de Rivière oder Farcin d'Afrique.

Krankheit der Pferde in einem Blastomyceten aufzufinden. Die Krankheit, die auch als „gutartiger Rotz“ beschrieben worden ist, nimmt ihren Ausgang gewöhnlich von kleinen Hautwunden, durch welche sehr bald die regionären Lymphgefässe und Drüsen in Mitleidenschaft gezogen werden, indem sie in entzündliche Schwellung und Wucherung gerathen. Hierbei treten an den Lymphsträngen die bekannten, knötchenartigen Schwellungen auf, so dass sich dieselben wie Perlschnüre anfühlen. Auf der Akme der Entzündung gehen die vergrösserten Theile in eitrige Schmelzung über und liefern einen dickflüssigen, rahmigen Eiter. Bleibt die Entzündung auf bestimmte Körpergegenden lokalisirt, so kann sie ausheilen, hat sie sich dagegen bei schlechter Ernährung oder sonstwie geschwächter Widerstandskraft des befallenen Thieres auf andere Theile ausgebreitet, so entsteht eine allgemeine Erkrankung, der die Thiere ganz gewöhnlich erliegen. Oft tritt die Krankheit endemisch auf oder ist an bestimmte Krippen und Ställe gebunden, auf jeden Fall ist sie äusserst ansteckend. Schon Rivolta[1]) und Miscellone[2]), Bassi[3]), Chernier[4]), Chavrat[5]), Delamotte[6]), Peupion und Boinet[7]) haben in dem Eiter fremdartig aussehende, ovale Gebilde von der Grösse von Zellkernen gefunden und dieselben für die Ursache der Erkrankung gehalten; sämmtlichen gelang es durch Ueberimpfung von Eiter auf gesunde Thiere, diese zu inficiren; in dem Eiter fanden sie dann die fraglichen Gebilde wieder. Man hielt sie für Lebewesen aus der Gattung der Sporozoen und belegte eben deshalb die Lymphangitis mit dem Zusatz „epizootica“.

Zu wiederholten Malen, zuletzt von Aruch[8]) angestellte Culturversuche waren stets fehlgeschlagen. Auch die von Fermi und Aruch gemeinsam unternommenen Aussaaten waren anfangs resultatlos verlaufen.

„Nachdem wir von der Mittheilung Busse's Kenntniss bekamen, welcher in einem Sarcom beim Menschen Blastomyceten auffand und dieselben rein züchtete und glücklich auf Thiere übertrug, wie auch nach der Entdeckung Sanfelice's eines anderen pathogenen Blastomyceten, durch welchen Geschwülste in Versuchsthieren erzeugt wurden, wiederholten wir nochmals die Culturversuche“ etc. Das Ergebniss derselben

1) Rivolta, Parassiti vegetali. 1873. p. 246 u. 525. Giornale di Anatomie e Fisiol. degli Animali. 1880.

2) Rivolta et Miscellone, Giorn. di Anat. et Fisiol. d. Animali. 1883.

3) Bassi, Il medico veterinario. 1883.

4) Chernier, Echo des sociétés et associations des vétérin. de France. 1881.

5) Chavrat, Recueil des mém. et observations de la commiss. d'hygiène hippique. 1887.

6) Delamotte, Société de méd. vétérin. de Lyon. Séance 4. Nov. 1883.

7) Peupion et Boinet, Recueil des mém. et observations sur l'hygiène et la méd. vétérin. milit. Tom. XIII. 1888.

8) Aruch, Giornale de Veterinaria militare. 1892.

war, dass auf gewöhnlichem Agar drei Colonien, dagegen auf A grosse, üppig wachsende Culturen von weissen Hefen entstander.

Die Blastomyceten haben zumeist ovale Form, sind gross u sitzen eine dünne Membran in den Culturen, eine dickere dageg Eiter, hier sind sie im Allgemeinen auch kleiner und es giebt eine k grosse Zahl, die sich mit den Anilinfarben, besonders Carbolfuchsin, nicht so intensiv färben wie die anderen, was mit einer Involution der Parasiten zusammenhängt.

Impfversuche wurden an Pferden, Kaninchen, Meerschweinchen ausgeführt. Die Autoren glaubten die Kaninchen empfindlicher zu machen, wenn sie ihnen Wochen hindurch 10 ccm einer Lösung von 0,1 pCt. Milchsäure und 30 pCt. Traubenzucker injicirten. Derartig vorbereiteten Thieren wurde die Reincultur in den Hoden geimpft, 14 Tage nach der Impfung fand man in Hoden und Bauchmuskeln Infiltration von dickem, rahmigen Eiter, in dem die mit dicken, doppelt contourirten Membranen versehenen Parasiten vorhanden waren und sich durch die Cultur wieder rein züchten liessen.

Es ist für mich die vorstehend referirte Arbeit deshalb von besonderem Werthe, weil dadurch gewissermassen ein neuer Beweis für den in meiner ersten Arbeit ausgesprochenen Satz erbracht worden ist, dass es sich bei den von mir beschriebenen Blastomyceten um eine Art niederer Organismen, vielleicht aus der Gruppe der „als Mikrosporidien, Cornalia'schen Körperchen oder Coccidien beschriebenen Gebilde“ handeln müsse. Der bei der Lymphangitis epizootica wirkende Organismus ist längst vor Fermi und Aruch von anderen Beobachtern im Eiter gesehen und abgebildet worden, schon Rivolta[1]) hat ihn als „Cryptococcus Rivoltae“ beschrieben und nach ihm haben sich eine ganze Reihe anderer Untersucher mit dem Studium dieses Organismus befasst. Das Resultat dieser Untersuchungen war, dass er zu den Coccidien [Canalis[2])] oder zu den Sporozoen im Allgemeinen gezählt wurde [Piana und Galli-Vallerio[3])]. Auch Fermi und Aruch gingen von dieser Voraussetzung aus und erst die Cultur klärte sie über die wahre Natur des vielbeschriebenen Entzündungserregers auf. Ich bin der festen Ueberzeugung, heute mehr denn je, dass noch eine ganze Reihe der als Protozoen beschriebenen Gebilde sich als Blastomyceten ausweisen wird.

Eine ganz ähnliche Erkrankung ist bei Pferden in Japan von G. Tokishige[4]) beobachtet und beschrieben worden. Es handelt sich auch hier um eine infectiöse Hauterkrankung, die in einzelnen Gegenden ende-

1) Rivolta s. o.

2) Canalis, Bolletino della R. acad. med. di Genova. Anno VL. 45.

3) Piana u. Galli-Vallerio, Il Moderno Zooiatro. 1894. No. 17.

4) G. Tokishige, Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1896. Bd. 19. S. 105.

misch vorkommt, und an der nach der officiellen Seucheliste im Jahre 1891 bei einem Bestande von $1^1/_2$ Millionen Pferden 2589 Thiere erkrankt waren. Von diesen 2589 befallenen Pferden starben 95 spontan, 84 wurden getödtet. Die Erkrankung beginnt als entzündlicher Knoten in der Haut, der nach längerer oder kürzerer Zeit exulcerirt und sich allmählich auf den Lymphbahnen in der Subcutis ausbreitet. Hierdurch wird eine rosenkranzähnliche, entzündliche Verdickung der Lymphstränge und Lymphdrüsen hervorgerufen, derentwegen die Erkrankung auch als „Japanischer oder gutartiger Wurm" bezeichnet wird, im Gegensatz zu dem bösartigen Wurm, d. h. dem Rotz, der bekanntlich auch zu strangartiger Verdickung der Lymphgefässe führt. Die Aehnlichkeit mit der wahren Rotzerkrankung wird noch dadurch vermehrt, dass sich sehr häufig die Krankheit von der Haut des Gesichtes aus über die Nasenschleimhaut verbreitet, hier Geschwürsbildung veranlasst und dadurch blutig eitrigen Ausfluss aus den Nüstern bedingt. Von der Nase aus setzt sich die Erkrankung zuweilen auf Pharynx, Larynx und Trachea fort, die Lungen bleiben meistens verschont. Eine andere Prädilectionsstelle bilden die Hoden, die gewöhnlich im Anschluss an eine Verschwärung der Skrotalhaut erkranken. In dem Hoden kommt es dabei seltener zur Eiterung, als wie vielmehr zur Bildung eines circumscripten, geschwulstähnlichen Knotens. In allen Fällen sind die zu den erkrankten Bezirken gehörigen Lymphbahnen und Lymphdrüsen erkrankt. Auch hier finden sich meistens nur entzündliche Verdickungen, nur selten Knötchenbildung oder Eiterung. Die Krankheit verläuft chronisch über Monate hin, in leichteren Fällen ist das Allgemeinbefinden nicht gestört, in schwereren dagegen tritt unter allgemeiner Kachexie allmählich der Tod ein.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Entzündungsknoten sowie des Eiters findet Tokishige neben nicht constant auftretenden Bakterien innerhalb und ausserhalb der Zellen ovale, zellähnliche Gebilde, mit doppelt contourirter Membran, die 3,7—4,0 $\mu$ lang und 2,4—3,6 $\mu$ breit sind.

Diese Parasiten haben oft an den Enden knospenartige Ansätze oder bilden eine Art von Sprossverbänden, indem mehrere fest aneinander haften. Dieser Aehnlichkeit mit den Hefen zuliebe hat Tokishige diese Einschlüsse seit dem Jahre 1893 als Saccharomyces bezeichnet.

Die fraglichen Gebilde liessen sich auf künstlichen Nährböden nach manchen Misserfolgen züchten, sie wachsen ausserordentlich langsam, am besten auf Kartoffeln, während sie hingegen auf Agar-Agar erst nach 30 Tagen als kleine, grauweisse Körnchen sichtbar werden, die in 40—50 Tagen sich zu kleinen, halbkugelförmig erhabenen Colonien von 1—4 mm Durchmesser auswachsen. Gelatine wird nicht verflüssigt.

Die Colonien sind an der Oberfläche unregelmässig gestaltet, „zeigen sich aus darmähnlichen Convolutionen zusammengesetzt“, sie halten sehr fest zusammen, sodass es schwierig ist, einen Theil mit dem Platindraht zu entfernen oder unter dem Deckglase auseinander zu quetschen. Nach Untersuchungen im hängenden Tropfen findet das Wachsthum der zwar als Saccharomyces bezeichneten Zelleinschlüsse nicht wie sonst bei den Hefen durch Sprossung statt, sondern es wachsen vielmehr die einzelnen ovalen Zellen, indem sie schwellen und vorübergehend kugelförmige Gestalt annehmen, zu einem Mycelium aus, an dem man primäre, secundäre und tertiäre, septirte Hyphen mit Fruchthyphen unterscheiden kann. Desgleichen stellt sich die dem festen Nährboden entnommene Colonie in frischem Zustande als ein zusammengesetzter Pilzrasen heraus, der „aus Hyphen, sphaerischen Pilzen und einer grossen Zahl von sporenartigen Körnchen“ besteht. Ueber Gährungsvermögen wird nichts gesagt.

Da in dieser ganzen Beschreibung von einer Vermehrung durch Sprossung nicht die Rede ist, auch die beigegebenen Abbildungen derartige Bilder nicht enthalten, so ist es mir zweifelhaft, ob der beschriebene Mikroorganismus thatsächlich zu den Sprosspilzen, den Blastomyceten gerechnet werden darf, oder ob er nicht vielmehr in das Gebiet der Fungi oder Oidien zu verweisen ist.

Die Thierversuche haben nicht ganz befriedigende Resultate geliefert. Mit Reinculturen wurde nur einmal bei einem Hengste eine Eiterung hervorgerufen, die sonstigen Injectionen blieben erfolglos, ebenso ergaben subcutane Impfungen von Reinculturen bei Meerschweinchen, Kaninchen und Schweinen negative Resultate. Auch directe Uebertragung des Eiters erkrankter Thiere auf gesunde wirkte nicht in dem Sinne schädigend, wie man das wohl eigentlich erwarten sollte. Bei Meerschweinchen trat hin und wieder Eiterung ein, bei Kaninchen bildete sich ein Abscess mit übelriechendem, käsigem Eiter.

„Bei 7 Pferden wurde theils der Inhalt von Wurmabscessen, theils pathologische Gewebsstücke unter die Haut gebracht. Im ersten Falle bildeten sich Abscesse, welche bald abheilten, während im zweiten Falle stärkere, länger anhaltende Eiterungen auftraten; in einem Falle entstand auch eine rosenkranzartige Anschwellung der zugehörigen Lymphgefässe. Kein Thier starb in Folge der Impfung.“

Bei Hunden, Katzen, Kälbern und Schweinen verlief die Impfung resultatlos.

Zum Schlusse spricht Tokishige die Vermuthung aus, dass die von ihm beschriebene Erkrankung identisch sei mit der Lymphangitis epizootica und seine Saccharomyces eine Cultur des Cryptococcus farciminosus Rivoltae darstelle. Ein Vergleich dieser Arbeit mit der unmittelbar vorher berichteten lässt mit Sicher-

heit erkennen, dass die von beiden Arbeiten behandelten Krankheitsbilder ausserordentlich viele Aehnlichkeiten und Berührungspunkte bieten und auch bezüglich der Aetiologie wohl nicht so sehr weit auseinanderliegen, wennschon die Krankheitserreger nicht völlig identisch sind, der Saccharomyces Tokishige somit auch nicht die Cultur des Cryptococcus Rivoltae sein kann. Bei der unsicheren Stellung jedoch, die die Blastomyceten in der Systematik der niederen Pflanzenwelt einnehmen, können durch genauere Kenntniss über das Wesen und Wachsthum der Sprosspilze die beiden hier beschriebenen Mikroorganismen auch systematisch und verwandtschaftlich einander sehr viel näher gerückt werden.

Einen weiteren Blastomyceten konnten Maffucci und Sirleo[1]) aus den pathologisch veränderten Organen eines unter den Erscheinungen des zunehmenden Marasmus verstorbenen Meerschweinchens isoliren. Dasselbe war mit kleinen Leberstückchen eines Embryo geimpft worden, dessen Mutter an Tuberkulose zu Grunde gegangen war. Bei der Section des Thieres fanden sie nichts Tuberculöses, wohl aber ganz ungewöhnliche Veränderungen der Lungen. Dieselben, besonders die linke, waren vergrössert, hatten eine grauweisse Farbe und sehr weiche Consistenz, erinnerten in ihrem Aussehen an myxomatöses Gewebe, der abgestrichene Gewebssaft bildete eine eigenthümliche, fadenziehende, gallertige Masse. Auch die Mediastinaldrüsen waren vergrössert und boten auf dem Durchschnitt ein ähnliches Bild wie die Lungen selbst. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte man feststellen, dass die Veränderungen in den Lungen sich aus lauter kleinen einzelnen Knoten und Knötchen zusammensetzten, in deren Umgebung das Lungengewebe etwas ödematös erschien. In der Peripherie der Knoten fand sich eine Anhäufung von Epithelien in den Alveolen, die, je mehr man sich dem Centrum näherte, desto reichlicher wurde. Innerhalb und ausserhalb der Zellen lagen zellähnliche Gebilde mit pigmentirtem „Kern“. Diese unzweifelhaft parasitären Körper waren in den peripherischen Bezirken nur in geringer, in den centralen in grösserer Anzahl anzutreffen. Hier im Mittelpunkte der Herde, wo der Process begonnen hatte, und also am längsten bestand, war durch die Entwickelung der Parasiten eine Degeneration der Epithelien verursacht worden. Die Zellen waren durch die in ihnen liegenden Einschlüsse ausgedehnt und ihre Substanz aufgezehrt worden. Oft wurde als letzter Rest derselben noch ein

1) Angelo Maffucci und Luigi Sirleo, Beobachtungen und Versuche über einen pathogenen Blastomyceten bei Einschluss desselben in die Zellen der pathologischen Gewebe. (Vorläufige Mittheilung.) Centralblatt f. Pathologie u. patholog. Anatomie. Bd. VI. No. 8. S. 305. — Neuer Beitrag zur Pathologie eines Blastomyceten. Ebendas. 1895. Bd. VI. No. 11. S. 438.

schmaler Saum vorgefunden. Offenbar geht diese Degeneration der Zellen mit einer gewissen Verflüssigung einher, sodass dann die Lunge das eigenthümlich myxomatöse Aussehen darbietet. Auch in den Drüsen haben die Autoren ähnliche Knoten und Epithelzellen oder epitheloide Zellen mit den sehr zahlreichen Einschlüssen gefunden. Sowohl in der Lunge wie auch in den Drüsen können die Epithelien sich nach Angabe von Maffucci und Sirleo in Folge der Invasion der Parasiten zu wirklichen, wahren Riesenzellen auswachsen. Auch in den Nieren sind kleine, grauweisse Knötchen von ähnlicher histologischer Structur. Trotz des Vorkommens der Riesenzellen sind die Verfasser mehr geneigt, die Veränderungen für krebsiger als entzündlicher Natur zu halten, zumal auch in den Bronchien eine Wucherung des Epithels an einigen Stellen beobachtet worden ist. Es gelang, die Parasiten durch die Cultur aus den Erkrankungsherden zu isoliren, sie gehören unzweifelhaft den Blastomyceten an, bilden auf Gelatine und Agar weisse Colonien, die auf Kartoffeln mit der Zeit ein schmutzig braunes Aussehen annehmen. Die Gestalt der einzelnen Hefen ist meistens kugelrund. Die Eigenschaft derselben, im Thierkörper Pigment anzunehmen, veranlasste ihre Entdecker, sie Saccharomyces niger zu benennen.

Mit den Gewebsstücken, wie auch später mit Reinculturen wurden Impfversuche bei Thieren vorgenommen, die folgende Resultate lieferten. Bei Meerschweinchen bildeten sich an der Impfstelle grosse Geschwüre mit wulstigen Rändern, die aber im Verlaufe von etwa zwei Monaten spontan vernarbten, wenn anders die Thiere nicht vorher verendet waren. Die regionären Lymphdrüsen schwollen anfangs sehr erheblich an, später ging die Schwellung fast vollkommen zurück. Der Tod trat in den meisten Fällen ein, und zwar im Zeitraum von 2—4 Monaten. Bei der Section fanden sich dann regelmässig kleine, miliare und submiliare Knötchen in den Lungen, Leber und Nieren. Dieselben bestanden aus epitheloiden Zellen, in deren Innern oder deren Umgebung die Parasiten in grosser Zahl lagen, und aus denen die letzteren sich durch die Cultur leicht gewinnen liessen. Impfungen in die Bauchhöhle führten zur Bildung kleiner Knötchen auf dem Peritoneum, die sich aber nicht sowohl aus thierischem Gewebe als vielmehr aus massenhaften Parasiten aufbauten. Der Tod erfolgte bei diesem Infectionsmodus innerhalb von 16—22 Tagen.

Kaninchen verhielten sich den Impfungen gegenüber verschieden, je nach der Menge des injicirten Materials. Vielfach verliefen Einbringungen kleinerer Mengen, auch direct in das Blut, absolut reactionslos. In anderen Fällen bildeten sich in Lungen, Nieren und Milz kleine Knötchen, wobei in den Erkrankungsbezirken starke Epitheldesquamation und Auftreten von Riesenzellen beobachtet wurden.

Beim Huhn gelang es nur durch Impfungen in die Trachea in den Bronchien und Lungen kleine, grauweisse Knoten hervorzurufen. Andere Impfversuche blieben erfolglos.

Bei Hunden entstanden miliare Knötchen in Lunge, Leber, Pankreas, Niere, Herz und Milz, die Reihenfolge in der Aufzählung ist nach der Schwere der Veränderungen in den einzelnen Organen gewählt worden. Das histologische Bild entspricht im wesentlichen dem bei den Meerschweinchen geschilderten, ganz besonders wird noch einmal hervorgehoben, dass so ausserordentlich geringe entzündliche Reaction zu sehen ist, eine Infiltration des Gewebes mit kleinen Rundzellen in der Umgebung der Knoten fehlt fast völlig.

In einer dritten Abhandlung[1]) werden diese Mittheilungen noch ergänzt und durch Anführung neuer Versuchsergebnisse vervollständigt. Versuche, aus malignen Tumoren der Menschen Blastomyceten zu züchten, sind bisher sämmtlich negativ ausgefallen. Nach einer kritischen Besprechung der bisherigen Ergebnisse der Versuche mit pathogenen Hefen kommen die Verfasser zu dem Schlusse, dass es bisher noch niemand, auch Sanfelice[2]) nicht gelungen sei, durch Verimpfungen von Blastomyceten krebsähnliche Tumoren hervorzurufen.

---

Die zweite Gruppe von Arbeiten über pathogene Hefen geht von einem anderen Ausgangspunkte aus. Während in den bisher mitgetheilten eine Erkrankung der Menschen und der Thiere auf eine Hefenart als letzte Ursache zurückgeführt worden ist, nehmen die im Folgenden abgehandelten Arbeiten die alten früheren Versuche (cf. Neumayer, Raum etc.) wieder auf, die vorhandenen, bekannten Hefen auf ihre Pathogenität noch einmal durchzuprüfen, nachdem einmal festgestellt worden ist, erstens, dass es thatsächlich pathogene Hefen giebt, und zweitens, in welchen Formen dieselben im Thierkörper auftreten.

Der erste, der sich der Aufgabe mit Erfolg unterzog, war Sanfelice. Drei Monate nach dem Erscheinen meiner ersten Arbeit, im November 1894, begann Sanfelice, die ihm zur Verfügung stehenden, aus verschiedenen Fruchtsäften isolirten Hefen Thieren zu injiciren, um so ihre Wirkung auf den Thierkörper zu studiren. Er hatte Glück. Schon im Januar 1895 erschien eine kurze vorläufige Mittheilung[3]), der

---

1) Angelo Maffucci und Luigi Sirleo, Weitere experimentelle Untersuchungen über einen Blastomyceten. Centralblatt f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie. 1896. Bd. 7. S. 977.

2) Siehe unten.

3) Francesco Sanfelice, Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1895. Bd. 17. S. 113.

im Mai eine etwas ausführlichere Beschreibung[1]) nachfolgte, des Inhaltes, dass es ihm gelungen sei, mit einer der von ihm geprüften Hefenart Meerschweinchen zu inficiren. Die Hefe, die nach Angabe von Sanfelice zu den Saccharomyceten gehört, hat auf den Colonien eine weisse, vielleicht etwas ins Gelbliche spielende Farbe, die Grösse der einzelnen Zellen in der Cultur wechselt, die Vermehrung erfolgt ausschliesslich durch Sprossung. Sie wachsen auf Agar-Agar, Gelatine, Kartoffeln. Im Innern der Zellen liegen vielfach stärkere, lichtbrechende Körperchen von verschiedener Form.

Einimpfungen von Schwemmculturen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen rufen bei diesen Schwellungen der mesenterialen, inguinalen und axillären Lymphdrüsen und der Milz, sowie gelblich weisse Knötchen in Netz, Leber und Nieren und Lungen hervor, welch letztere auch hepatisirt sind. Der Tod tritt im Verlaufe von 20—30 Tagen nach der Impfung ein. In den veränderten Organtheilen liegen sehr viele Hefezellen, die, wie auch Sanfelice ausdrücklich hervorhebt, bei frischer Untersuchung leichter und sicherer aufzufinden sind, als wie in gefärbten Schnitten. Aussaaten auf verschiedenartigen Nährböden liefern sehr zahlreiche Colonien der Originalhefe. Aber nicht diese Thatsache allein, eine pathogene Hefenart gefunden zu haben, macht nach Sanfelice's eigener Angabe seine Arbeit zu einer besonders wichtigen, sondern vielmehr die Gestaltsveränderung, die diese Hefen im Thierkörper erleiden. Dieselben gleichen ganz und gar den als Erreger der bösartigen Tumoren beschriebenen „Zelleinschlüssen".

Die zweite Arbeit soll ebenfalls nur als vorläufige Mittheilung die erste ergänzen, indem die Resultate der Impfung beim Hahn und bei einer Hündin angeführt werden. Allein die Angaben über die Structur der erhaltenen Gewebsverdickungen sind so summarisch gehalten, dass man kein sicheres Urtheil darüber gewinnen hann., zumal, da keine Abbildungen die Beschreibungen veranschaulichen. Ebenfalls eine vorläufige Mittheilung von dem Wesen und Wirken eines anderen pathogenen Blastomyceten, den Sanfelice seiner eigenthümlichen Degeneration wegen als Saccharomyces lithogenes bezeichnet, stellt eine dritte im Centralblatt erschienene Arbeit[2]) dar.

Ausführlichere Abhandlungen[3]) über diesen Gegenstand sind dann

---

1) Francesco Sanfelice, Ueber die pathogene Wirkung der Sprosspilze. Zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. Bd. 17. S. 625.

2) Francesco Sanfelice, Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degenerirt. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. 1895. Bd. 18. S. 521.

3) Francesco Sanfelice, Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. Zeitschr. f. Hygiene. 1896. I. u. II. Abhandl. Bd. 21. III. Abth. Bd. 22.

unter dem Titel „Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten“ in dem 21. und 22. Bande der Zeitschrift für Hygiene mit zahlreichen Abbildungen erschienen. Hiervon behandelt die zweite die mit dem Saccharomyces lithogenes angestellten Experimente, während die erste und dritte die Wirkung des Saccharomyces neoformans berichten und im wesentlichen das wiedergeben, was schon in den vorläufigen Mittheilungen gesagt worden ist. Alle drei Abhandlungen gehen ganz besonders ausführlich immer wieder auf den Umstand ein, dass die Blastomyceten im Thierkörper eine grosse Aehnlichkeit mit den in den bösartigen Tumoren beschriebenen Zelleinschlüssen haben. Durch den Wunsch alle die verschiedenartigen Gebilde mit seinen Blastomyceten und deren Wirkungen zu identificiren, lässt sich Sanfelice offenbar in seinem objectiven Urtheile etwas beeinflussen, indem er geneigt ist, jede entzündliche Verdickung sofort als maligne, ächte Geschwulst auszugeben. Die Abbildungen der schmarotzenden Blastomyceten entsprechen im Ganzen den Bildern, die ich aus meinen Präparaten entnommen habe. Sanfelice vergleicht diese Bilder mit ganz bestimmten von Sudakewitsch[1]), Russell[2]), Foà[3]), Ruffer und Walker[4]), Ruffer und Plimmer[5]), Albarran[6]), Nils Sjöbring[7]) und Sawtschenko[8]) gegebenen Abbildungen der vermeintlichen Krebsparasiten.

Bezüglich der experimentell erzeugten „Geschwülste“ ist zu bemerken, dass es sich ganz wie in unserem und dem von Maffucci und Sirleo berichteten Falle, bei den Meerschweinchen nicht um wirkliche Neubildungen des Gewebes handelt, sondern „die Geschwulst wird viel mehr durch die parasitären Elemente als durch Gewebe gebildet.“

Die dritte Abhandlung handelt von der Wirkung des Saccharomyces

---

1) Sudakewitsch, Recherches sur la parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme. Annales de l'Institut Pasteur. 1892.

2) Russell, An adress on a characteristic organism of cancer. British Med. Journal. 1890.

3) Foà, Sui parasiti e sulla istologia patologica del cancro. Archivo per le Scienze Mediche. 1893. Vol. 17.

4) Ruffer and Walker, On some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journal of Pathology and Bacteriology. 1892.

5) Ruffer and Plimmer, Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journal of Pathology and Bacteriology. 1893. Juni und October.

6) Albarran, Sur les tumeurs épithéliales contenant des psorospermies. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1889.

7) Nils Sjöbring, Ein parasitärer protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschr. d. Medicin. 1890. Bd. 8. S. 529.

8) Sawtschenko, Weitere Untersuchungen über schmarotzende Protozoen in den Krebsgeschwülsten. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1892. Bd. 12.

neoformans (Sanfelice) auf Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde und Hühner. Mäuse starben 8 Tage nach der Infection, die Hefen verbreiteten sich auf den Blut- und Lymphbahnen, man findet sie deshalb in fast allen Organen, hin und wieder sind die Anhäufungen derselben schon als kleinste weisse, Knötchen zu erkennen. Dem schnellen Verlaufe der Krankheit entsprechend trifft man noch eine ganze Zahl nackter, d. h. nicht eingekapselter Hefen, die zum allergrössten Theil extracellulär gelegen sind. Die Reaction des Gewebes gegen die Parasiten ist minimal.

Stärker dagegen ist die Reaction des Gewebes weisser Ratten, die in der Zeit von 1—2 Monaten der Infection erliegen, und in den Organen nicht so reichliche Parasiten enthalten, wie die Meerschweinchen und Mäuse. Von den Parasiten bleiben viele im gehärteten Präparate ungefärbt, was Sanfelice wohl ganz mit Recht so deutet, dass durch den Organismus eine grosse Zahl von Parasiten abgetödtet ist. Sonst sind die Formen der Hefen denen in anderen Thierkörpern gleich. Die Reaction in den verschiedenen Organen, besonders der Niere, bringt Bilder hervor, wie sie sonst bei interstitiellen Entzündungen angetroffen werden mit der Besonderheit, dass in dem Entzündungsherde eben die schmarotzen-Hefen allerdings in nicht zu grosser Zahl gelegen sind.

Noch geringer ist die Empfänglichkeit der Kaninchen für das Gift der Hefen. Von 8 in die Bauchhöhle geimpften Thieren starben nur 2 nach Verlauf von 1 bez. $1^1/_2$ Monaten, die 6 anderen blieben ebenso wie 4 in die Subcutis geimpfte am Leben, ohne jemals sonderlich krank gewesen zu sein. Bei der Section waren die Achsel- und Leistendrüsen etwas vergrössert, in Netz, Milz, Nieren und Lungen fanden sich kleine, weisse Knötchen, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als kleine, circumscripte Entzündungsknoten mit vereinzelten Hefen auswiesen. Plattenculturen mit dem Gewebssaft der verschiedenen Organe angesetzt, ergaben positive Resultate bei Lymphdrüsen, Milz, Nieren und Lungen, negative dagegen bei Herzblut und anderen Organen. Die Parasiten selbst liessen nichts besonders Bemerkenswerthes erkennen.

Aussergewöhnlich grosse und schön ausgebildete Formen, zumal der Kapsel, hat Sanfelice nach der Infection von Hühnern beobachtet. Er impfte 8 Hühner mit Reinculturen in den Kamm, dabei erkrankten drei an einer dauernden Verdickung des Kammes, die aus massenhaften Parasiten und etwas gewuchertem Bindegewebe bestand. Die Kapseln der Hefen in diesen Knoten zeigen vielfach eine concentrische Schichtung, man findet darin eine ganze Reihe hellerer oder dunklerer Ringe. Die Erkrankung blieb stets local, wenigstens wird von Allgemeinveränderungen nichts gesagt. Die längste Beobachtungsdauer währte über 7 Monate. Nach dieser Zeit wurde dem letzten der drei erkrankten Hühner der Koller abgeschnitten.

Bis hierher kann man sich mit den Untersuchungen und Angaben von Sanfelice vollständig einverstanden erklären, den von ihm gegebenen Deutungen der Hundeexperimente können wir aber nicht so ohne weiteres folgen. Sanfelice giebt an, dass bei 30 Hunden, bei denen er die Infection in die verschiedensten Organe vornahm, „nach einigen Tagen eine starke Schwellung der Impfstelle auftrat, welche aber allmählich wieder verschwand, sodass nach 2 Monaten nichts mehr zu bemerken war.“ Nur bei 2 Thieren, denen er Hefen in die hinteren Brustwarzen geimpft hatte, hätte sich im Anschluss an die Schwellung eine bleibende Verdickung gebildet, die nach Sanfelice als wahre, in Folge der Impfung entstandene Geschwulst aufzufassen ist. Ungefähr 4 Wochen nach der Injection „fühlte man tief gelegene, ziemlich consistente, leicht verschiebbare Knötchen, welche in keinem Zusammenhange mit dem Parenchym der Milchdrüse und der Haut standen“. Da diese Knötchen wie auch die Lymphdrüsen voluminöser wurden, so tödtete Sanfelice $3^1/_2$ Monate nach der Infection das Thier und machte die Section. Dabei fand er Folgendes:

Bei der Section der Milchdrüsen, welche gerade unterhalb der Drüsen geimpft worden waren, zeigten sich Knötchen von der Grösse einer Bohne, welche beim Schneiden ziemlich resistentes Gewebe erkennen liessen und von weissgrauer Farbe waren. Diese Knötchen konnten leicht von dem umgebenden Bindegewebe gelöst werden und hatten, makroskopisch betrachtet, das Aussehen von vergrösserten Lymphdrüsen. Bei der Section der Drüsen selbst war, mehr verbreitet in dem Bindegewebe, welches die Knötchen von der Milchdrüse trennte, als zwischen den Lappen der Drüse selbst, ein weissgraues Gewebe wahrzunehmen, welches nicht genau begrenzt war und ein dem consistenten Gewebe der oben erwähnten Knötchen sehr ähnliches Aussehen hatte. Die Lymphdrüsen in den Weichen waren stark vergrössert. Nach Oeffnung der Bauchhöhle zeigten sich die Darmfollikel stark vergrössert; an der Oberfläche der Niere waren graulich-weisse Knötchen zu sehen, deren Grösse zwischen der einer Senfkorns und einer Erbse schwankte, und von denen einige über die Oberfläche hervorragten, bei transversalen und longitudinalen Schnitten durch die Niere sich aber keilförmig in die Substanz der Niere hinein verlängert erwiesen. . .

Die Culturen, welche auf Agarplatten mit allen Organen, welche Veränderungen aufwiesen, angesetzt wurden, fielen negativ aus.“

In den sehr zahlreich angefertigten und untersuchten frischen Präparaten wurden nur vereinzelte, innerhalb der Zellen liegende Blastomyceten angetroffen. „In dem Bindegewebe, welches das Drüsengewebe umgiebt, sieht man Anhäufungen von Zellen, die dicht aneinander liegen, oder in Reihen an einander gelagert und von Bindegewebe umgeben sind,

so dass sie an die Structur einiger Carcinome und Sarcome erinnern. . . . Von den Zellen, welche die Geschwulst bilden, haben einige und zwar der grössere Theil einen grossen an Chromatin wenig reichen Kern und einen ziemlich ausgedehnten und gut begrenzten Zellleib. Andere sind kleiner und haben ihren Kern meist an die Peripherie gedrückt. In einigen Zellen sieht man karyokinetische Figuren. Auch ausserhalb der Hauptmasse der oben beschriebenen, neugebildeten Zellen sieht man Stränge oder mehr oder minder abgerundete Gruppen von Zellen mit denselben Eigenthümlichkeiten."

„Der andere Theil der Geschwulst zeigt die Structur einer Lymphdrüse mit wenig Follikeln in der Peripherie und zahlreichen zelligen Elementen von dem soeben beschriebenen Aussehen. Man kann fast sagen, dass fast dieser ganze Theil der Geschwulst vielmehr von neugebildeten Zellen als von dem eigentlichen Gewebe der Lymphdrüsen zusammengesetzt wird."

Die von Sanfelice für Saccharomyces neoformans gehaltenen Gebilde liegen meistens intracellulär und zwar in der Peripherie der Knoten.

„Die metastatischen Knötchen in der Niere werden von denselben dicht neben einander gelagerten Zellen gebildet, welche die Geschwülste der Milchdrüsen ausmachten. An den Stellen, wo diese Knötchen liegen, sind die Nierencanälchen zum grössten Theile zerstört. An ihrer Peripherie sind diese Knötchen nicht genau begrenzt, indem die peripherischen Elemente in die Zwischenräume des Bindegewebes zwischen den gewundenen Harncanälchen hineindringen. Besonders zahlreich sind die neugebildeten Gewebe um die Lymphscheide der Gefässe herum. Auch in den metastatischen Knötchen der Niere kommen Parasiten vor."

Sanfelice hält diese ganzen Wucherungen nicht für entzündlicher sondern neoplasmatischer Natur aus folgenden 2 Gründen:

„1. In allen jenen Fällen, wo der Saccharomyces neoformans eine Entzündung hervorgerufen hatte, ist diese nach Verlauf einiger Zeit, welche niemals länger als zwei Monate dauerte, vollständig verschwunden. Bei der Hündin, mit der wir uns hier beschäftigt haben, beobachteten wir die Bildung einer wahren Geschwulst erst nachdem die entzündliche Reaktion vollkommen verschwunden war.

„2. Die zweite Hündin, welche ebenfalls an der hinteren Milchdrüse geimpft wurde, und welche nach 10 Monaten in Folge von Cachexie starb, zeigte Geschwülste epithelialer Natur. Diese Hündin wird Gegenstand einer anderen Abhandlung bilden."

Ich halte es sonst im Allgemeinen nicht für richtig, die Auslegungen und Deutungen mikroskopischer Bilder, die man nicht selbst sieht, sondern nur aus den immer unvollkommenen Beschreibungen anderer Untersucher kennen lernt, auf Grund dieser mangelhaften Kenntniss umzudeuten.

Aber in dem vorliegenden Falle kann ich mich der von Sanfelice gegebenen Deutung doch nicht anschliessen. Ich halte diese Knötchen nicht für ächte Geschwülste. Dem Verfasser ist offenbar selbst nicht klar geworden, welcher Gruppe von Tumoren er sie zuzählen soll. Er spricht davon, dass ihn die Zellen und ihre Anordnung „an die Struktur einiger Carcinome und Sarkome erinnern.“ Nach meiner Meinung besteht doch für gewöhnlich noch ein Unterschied zwischen Carcinom und Sarkom. Und wenn Herr Professor Durante die Wucherung an der Brustdrüse der Hündin für ein Sarkom erklärt, so deckt sich dieser Befund nicht mit dem, was Sanfelice bei der zweiten Hündin gesehen haben will, nämlich mit Geschwülsten epithelialer Natur. Der Befund vollends in den Lymphdrüsen ist für mich ausserordentlich nichtssagend. Bei unendlich vielen Fällen von chronischer Lymphdrüsenschwellung trifft man im Innern der Drüsen grössere oder kleinere Felder hochentwickelter, protoplasmareicher Zellen mit endothelialen Kernen, die mit Sarkomzellen aber wirklich nichts zu thun haben, ähnlich hoch entwickelte Zellen trifft man überhaupt gelegentlich bei jeder chronischen Entzündung auch in anderen Geweben an. Noch viel weniger bedeutet der Befund in den Nieren. Jeder, der öfter in die Lage kommt, Hunde zu seciren, kennt die von Sanfelice beschriebenen Knoten zur Genüge. In einer grossen Zahl derselben findet man als Grund für ihre Entstehung central gelegene Würmer, was alles in anderen Fällen die Ursache bilden mag, weiss ich nicht zu sagen, aber das weiss ich, dass diese verschieden grossen, grauweissen Knoten ausserordentlich oft als Nebenbefund bei der Sektion von Hunden angetroffen werden und dann eben für das, was sie sind, nämlich Herde interstitieller Entzündung gelten und nicht für die Metastasen irgend welcher mystischer Geschwülste gehalten werden, deren Natur dem Untersucher selbst nicht klar geworden ist. Jedenfalls können die Abbildungen, die Sanfelice dort giebt, ohne weiteres einfach als typisch für frische interstitielle Nephritis in jedes Lehrbuch der Pathologie aufgenommen werden. Ein Vergleich der Epithelien der Harnkanälchen mit den „Geschwulstzellen“ in den Abbildungen muss jeden davon überzeugen, dass diese nie und nimmer hochentwickelte Zellen einer grosszelligen Geschwulst sein können.

Ich muss sogar noch weiter gehen, ich halte die ganzen Knötchen nicht nur nicht für wahre Tumoren, sondern es ist mir sogar im höchsten Grade zweifelhaft, ob sie überhaupt, wenigstens die Knötchen in der Niere, durch die Injektion des Saccharomyces neoformans hervorgerufen worden sind, denn bei allen anderen Thieren wurde die Aetiologie der in Frage stehenden Knoten, über allen Zweifel erhaben, festgestellt durch die Kultur. In allen bisher von Sanfelice mitgetheilten Thierversuchen

ergaben Aussaaten aus den Krankheitsherden nicht vereinzelte, wenige Kolonien der verimpften Hefen, sondern jedesmal sehr zahlreiche; hier bei der Sektion der Hündin blieben sämmtliche besäten Platten steril. Auch finde ich, dass die in diesen Knoten von Sanfelice als Hefen ausgegebenen Gebilde in ihrem Aussehen nicht so bestimmte Formen zeigen, dass sie ohne Weiteres für Hefen gehalten werden müssten. Man würde doch mit Recht erwarten, dass wenigstens eine der grösseren uns bekannten Formen darin anzutreffen wäre. Ich will Sanfelice wünschen, dass die Resultate seiner Untersuchungen an der zweiten Hündin die Entstehung der fraglichen epithelialen Neubildungen sicherer auf die Hefen als Ursache zurückführen. Vor der Hand muss noch absolut abgelehnt werden, dass der Nachweis geführt worden ist, dass Injektionen des Saccharomyces neoformans die Entwicklung wirklicher Tumoren zur Folge haben.

Die beiden noch nicht referirten Arbeiten von Sanfelice behandeln die Wirkung eines anderen Blastomyceten, den der Autor aus den Lymphdrüsen eines an primärem (?) Lebercarcinom erkrankten Ochsen isolirte.

Die Kulturen dieses, Saccharomyces lithogenes genannten Pilzes gleichen denen des Saccharomyces neoformans ganz ungemein. Sie sehen wie dieser weiss aus und vermehren sich ausschliesslich durch Sprossung, in flüssigen Nährböden bilden sie zuweilen ein oberflächliches Häutchen. Der Saccharomyces lithogenes ist pathogen für Meerschweinchen und Mäuse, erstere sterben im Verlaufe von 2 Monaten, letztere schon nach 8 Tagen. Die makroskopischen Veränderungen gleichen auch ganz denen, die nach Injektionen von Saccharomyces neoformans bei den Thieren beobachtet wurden. Auch die Formen, die die Hefen im Thierkörper annehmen, entsprechen zum grossen Theile denen des schmarotzenden Sacch. neof. Nur kommt hier noch hinzu, dass neben diesen Formen vielfach noch Degenerationsformen zu sehen sind, deren Kapseln mit phosphorsaurem Kalke inkrustirt sind. Die Ablagerung von phosphorsaurem Kalk bildet das hauptsächlichste Unterscheidungsmerkmal gegen den anderen Pilz. Es tritt die Ablagerung erst bei längerer Dauer der Infektion ein, fehlt deshalb bei den Mäusen, findet sich dagegen aber bei Schafen, bei denen subcutane Injektionen Eiterung hervorrufen.

Wenn ich Sanfelice's Auseinandersetzung recht verstehe, so nimmt er an, dass der Wirth sich durch diese Incrustation von den Parasiten zu befreien sucht, ich halte es für wahrscheinlicher, dass die Ablagerung des phosphorsauren Kalkes in vorher abgestorbene oder, wenn man will, abgetödtete Organismen statthat. Das Absterben ist nach meiner Ansicht Vorbedingung für die Ablagerung des Kalkes.

In ähnlicher Weise wie Sanfelice fand Fräulein Dr. Lydia

Rabinowitsch[1]) neue pathogene Hefearten. In der Einleitung des Aufsatzes sind der Dame beim Referiren der vorhandenen Arbeiten einige thatsächliche Unrichtigkeiten untergelaufen, die, soweit sie auf mich Bezug haben, bereits von mir[2]) an anderer Stelle richtig gestellt sind und auch von Sanfelice in seiner dritten Abhandlung[3]) korrigirt wurden, weshalb ich wohl hier nicht darauf zurückzukommen brauche. Fräulein Rabinowitsch hat ungefähr 50 Hefearten, wilde, wie Kulturhefen einer Prüfung unterzogen, und davon 7 Arten als pathogen befunden. Davon erwies sich die erste, Monilia candida, für Kaninchen und Mäuse pathogen, und zwar starben dieselben in einem Zeitraum von 18 Stunden bis 17 Tage nach der Infektion. Organveränderungen wurden nicht bemerkt, ausser leichten Eiterungen an der Impfstelle und einmal einem Abscess am Munde eines Kaninchens, in dessen Eiter aber auch Stäbchen gefunden wurden. Meerschweinchen sind nicht empfänglich.

Die übrigen 6 Arten lieferten ungefähr gleiche Resultate. Alle erwiesen sich für Mäuse, noch eine zweite Art auch für Kaninchen, keine Art für Meerschweinchen pathogen. Selten trat an der Infectionsstelle Eiterung ein, nur in einem Falle fand Rabinowitsch als einzige Veränderung an den inneren Organen überhaupt, die Niere einer am 13. Tage gestorbenen Maus mit kleinen weissen Punkten durchsetzt. Ueber deren Bau etc. wird nichts gesagt.

Im Gegensatz zu unseren Versuchen constatirt Rabinowitsch, dass die von ihr untersuchten Hefen in Kulturen und im Thierkörper gleiche Formen und gleiches Aussehen dargeboten hätten, hebt aber ganz im Einvernehmen mit uns hervor, dass die Hefen am leichtesten und sicher in frischen Präparaten zu erkennen sind.

Es ist die Arbeit von Rabinowitsch bisher die einzige, die das gleiche Aussehen der Hefen auf Kultur und im Thierkörper betont. Die andern Beobachter heben gerade als besonders wichtig von ihren Befunden hervor, dass die Hefen sich mit einer Kapsel umgeben und dadurch das Aussehen der als Zelleinschlüsse in malignen Tumoren beschriebenen Gebilde bekommen. Diese sogenannten Geschwulstparasiten sind gerade in den letzten Decennien viel umstritten worden. Eine kaum noch zu übersehende Literatur ist in den letzten Jahren entstanden, die sich mit diesen Dingen beschäftigt. Es ist interessant, dass diese Gebilde, die jetzt so im Vordergrunde des Interesses stehen, schon

1) Lydia Rabinowitsch, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 21.

2) Otto Busse, Experimentelle Untersuchungen über Saccharomykosis. Virch. Arch. Bd. 144. S. 362.

3) Sanfelice s. o. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 22. S. 182.

vor ungefähr 50 Jahren von Histologen gesehen und beschrieben worden sind und schon damals erbitterten Streit veranlasst haben. Schon in dem ersten Bande von Virchow's Archiv findet sich eine Abhandlung von Virchow[1]) über die Krebszellen, in der diese Dinge erwähnt werden mit dem Hinzufügen, dass schon Vogel und Lebert sie beobachtet haben. Diese hatten die hellglänzenden Gebilde theilweise für Fett gehalten; Virchow weist nach, dass sie sicher keine Fettkügelchen oder Oeltropfen darstellen könnten, er hält sie für eigenthümlich degenerirte Kerne, die aufgequollen, bezüglich „gebläht" wären, das vielfach im Innern dieser „geblähten" Kerne sichtbare, helle Kügelchen sei das gut erhaltene Kernkörperchen. Dem gegenüber vertritt Virchow's Gegner, Henle durch seinen Schüler Bruch[2]) die Ansicht, dass diese Dinge Vacuolen seien, die sich während der Untersuchung mit Wasser, der Zusatzflüssigkeit zum mikroskopischen Objecte gefüllt hätten. Infolge dieser Auslegung kommt Virchow in einer eigenen Abhandlung[3]) über „endogene Zellenbildung beim Krebs" noch einmal auf diesen Gegenstand zurück. Er modificirt seine Ansicht insofern als er zulässt, dass es nicht allemal ein Kern zu sein braucht, der da aufquelle, sondern dass die Degeneration eventuell auch vom Zellprotoplasma ausgehen könnte, wobei das Verhalten des Kernes auch noch variire. Er sagt[4]): „In einer grossen Zelle mit granulirtem Inhalte wird eine Portion des letzteren, vielleicht von einem untergehenden Kerne aus gleichmässig und wasserhell, diese Portion zeigt von Anfang an eine scharfe, ziemlich derbe Wand, welche sich sehr bald durch Anlagerung neuer Masse verdickt, doppelt contourirt, und vollkommen knorpelartig wird. Während nun gleichzeitig der Umfang und die Cavität des Hohlraumes zunehmen, wird der Rest der alten Zelle homogener und verschwindet häufig". Schon Virchow weist auf die Aehnlichkeit dieser Formen einerseits mit Eiern von Eingeweidewürmern, andrerseits aber mit Coccidien und Psorospermien hin und warnt vor einer Verwechslung. In der That liegt ja die Versuchung, diese Gebilde für Protozoen zu halten, ausserordentlich nahe, wenn man bedenkt, dass ein Parasitismus der letzteren innerhalb von Zellen unzweifelhaft feststeht und ganz ähnliche Bilder liefert, wie die in Frage stehenden. Auf Virchow's Veranlassung stellte auch im Ausgange der

---

1) Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über die Fettbildung im thierischen Körper und pathologische Resorption. Virchow's Archiv. Bd. 1. S. 131.

2) Bruch, Die Diagnose der bösartigen Geschwülste. 1847.

3) Virchow, Ueber endogene Zellenbildung beim Krebs. Virch. Arch. 1851. Bd. 3. S. 197.

4) Ebenda. S. 211.

fünfziger Jahre Klebs[1]) eingehende Untersuchungen über das Vorkommen von Psorospermien im Darmepithel des Kaninchens an. Seitdem liegen eine ganze Reihe positiver Beobachtungen vor, welche das Vorkommen von Protozoen innerhalb von Epithelien bestätigen. Es würde uns zu sehr vom Thema abführen, wenn wir uns allzuweit in die Einzelheiten dieser sehr interessanten Untersuchungsreihe und ihrer Ergebnisse hineinbegeben würden. Näheres findet sich in der übersichtlichen Zusammenstellung von Carl Weiss[2]) „Ueber Krebsparasitismus". Am bekanntesten ist ja das Vorkommen des Coccidium oviforme im Darm und der Leber des Kaninchens. Und gerade dies ist denn auch geradezu vorbildlich geworden sowohl, was die Form der Parasiten wie auch ihre Wirkung betrifft und man stand nicht an, eine grosse Zahl auch nur ähnlich aussehender Gebilde für Protozoen auszugeben. In dieser Beziehung hat besonders Darier und seine Arbeiten grossen Einfluss ausgeübt und die Aufmerksamkeit weiter Kreise auf diesen Gegenstand gelenkt. Er beschrieb zunächst bei der Keratosis follicularis cutis in den Epithelien der Follikel stark lichtbrechende Gebilde mit einer doppelten Contour, die er für Psorospermien und für die Ursache der Hauterkrankung ausgab und nannte deshalb die Krankheit schlechtweg „Psorospermosis". Ebenso fand er bei der chronischen ekzematösen Erkrankung der weiblichen Mamilla, die als Paget's disease bekannt ist, in und zwischen den Epithelien grosse, doppelt contourirte Gebilde, die ebenfalls für Protozoen gehalten wurden. Wickham konnte alsbald diese Angaben bestätigen, und nachdem dann nur kurze Zeit später Pfeiffer, Thoma, Darier, Albaran, Nils Sjöbring und andere ähnliche Formen in den malignen Tumoren beschrieben hatten, entstanden in den letzten Jahren Arbeiten in kaum übersehbarer Zahl, die sich bald für bald wieder diese Ansichten aussprachen. Die Anhänger der Auffassung, dass es sich um Parasiten handele, verfolgten bei ihren Untersuchungen 2 Ziele. Die einen suchten in möglichst genauer Weise die durch das Coccidium oviforme hervorgerufenen Veränderungen zu studiren und in den adenomartigen Wucherungen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Parasiten herauszufinden, es sollten also diese Arbeiten uns kennen lehren, was für Formen bei dem Parasitismus der Coccidien vorkommen und vorkommen können, und welche besonders zu beachten sind. Die zweite bei weitem grössere Gruppe von Arbeiten brachte dann Beschreibungen fremdartig aussehender Figuren in den gefärbten Schnitten gehärteter Tumoren und versuchte aus dem morphologischen oder tinctoriellen Verhalten dieser Formen, aus ihrer Aehnlich-

---

1) Klebs, Psorospermien im Innern von thierischen Zellen. Virch. Archiv. 1859. Bd. 16. S. 188.

2) C. Weiss, Ueber Carcinom-Parasitismus. Wien 1894.

keit mit den bei dem Adenoma papilliferum der Kaninchenleber gefundenen Coccidien ihre parasitäre Natur zu beweisen oder doch wahrscheinlich zu machen. Kulturen sind in einigen Fällen versucht worden, aber stets mit negativem Erfolge. In dem Bestreben und dem Wunsche recht viel Parasiten in den Tumoren herauszufinden, werden natürlich die verschiedenartigsten Formen und Gebilde für Parasiten ausgegeben, ohne dass jemals eine Einigung darüber herbeigeführt werden konnte, welche Gebilde denn nun wirklich Parasiten sein sollten, noch in welchen Theilen der Geschwulst, ob im gut erhaltenen, peripherischen, oder im centralen, degenerirten Theile oder gar in dem umgebenden, kleinzellig infiltrirten Gewebe die Erreger zu suchen sein.

Umgekehrt verfolgen die Arbeiten der Gegner der Parasitentheorie den Zweck, nachzuweisen, dass alle die als Protozoen ausgegebenen Formen Degenerationsproducte von Zellen und Kernen sein könnten. Diese Ansicht sucht man dadurch zu stützen, dass man möglichst zahlreiche Uebergangsbilder von den unzweifelhaften Gewebskernen zu den fremdartigen Formen beizubringen versucht. Es werden die verschiedenartigsten Erklärungen gegeben, bald sollen diese vermeintlichen Protozoen von den Geschwulstzellen aufgenommen und theilweise verdaute Leukocyten sein, bald bei fehlerhafter Mitosenbildung abgesprengte Chromatinpartikel, bald degenerirte Kerne, bald mehr oder minder verhornte Zellsubstanz, bald gar von den Zellen aufgenommene hyaline Thromben.

Der Streit drehte sich also bisher lediglich um die Fragen: Sind die fraglichen Zelleinschlüsse Protozoen oder sind sie Degenerationen von Gewebselementen? Nur in einer Arbeit von Russel[1]) wird die Vermuthung ausgesprochen, dass die Krebsparasiten vielleicht zu den Blastomyceten gehören könnten. Aber diese Angabe hat keine Beachtung weiter gefunden und alle, die die Zelleinschlüsse überhaupt für parasitär hielten, vertraten nach wie vor die Ansicht, dass man es mit Protozoen zu thun hätte. Nachdem nun gezeigt ist, dass die Hefen im Thierkörper Formen annehmen, die ganz und gar den vermeintlichen Geschwulstparasiten entsprechen, tritt diese ganze Frage mit einem Schlage in eine ganz neue Phase der Entwicklung. Wichtig hierfür ist, dass die Blastomyceten besonders im Stadium des Zerfalles Formen bilden können, wie Halbmonde, Sichelfiguren etc., die man bisher geradezu als pathognostisch für Protozoen angesehen hatte (cf. Fig. 4).

Es lag nun der Gedanke natürlich ausserordentlich nahe, diese Zelleinschlüsse in den malignen Tumoren genauer zu studiren und zur Vermehrung zu bringen. Selbstverständlich habe ich mich in der ganzen Zwischenzeit eifrigst mit dieser Aufgabe befasst. Bevor ich über die

1) Russell, An address on a characteristic organism of cancer. British Med. Journal. 1890.

Resultate dieser Untersuchungen hier referire, möchte ich kurz einige hierhergehörende Arbeiten anführen.

Zunächst erwähne ich einige Arbeiten von untergeordneter Bedeutung, welche sich die Aufgabe setzten, Blastomyceten nur durch Färbemethoden und mikroskopische Untersuchung in den malignen Tumoren nachzuweisen.

Roncali[1]) untersuchte zwei Adenocarcinome des Eierstocks und fand darin mit den Färbungsmethoden Sanfelice's meistens kreisrunde Gebilde innerhalb des derben Bindegewebes, der Bindegewebszellen und vereinzelt auch in den Epithelien.

In einer dritten Arbeit[2]) theilt Roncali summarisch mit, dass er ähnliche Gebilde auch in fünf Sarcomen gesehen habe. Roncali nimmt nicht nur mit grosser Pretension für sich das Verdienst in Anspruch als erster die Blastomyceten in den Tumoren „nachgewiesen" zu haben, sondern hält sogar durch diese beiden Schriftchen die ganze Geschwulstfrage für gelöst. Ein klein wenig ernster behandelt diese Frage Binaghi[3]), der doch wenigstens 53 Epitheliome, die z. Th. in Sammlungen aufbewahrt worden waren, untersuchte und nach seiner Angabe in 40 derselben Gebilde fand, die sich mit der Sanfelice'schen Färbung tingirten und also Hefen sein müssten. So einfach liegt die Sache denn doch wohl nicht, wie diese Herren annehmen. Wir haben gesehn, dass bei objectiver Kritik und vernünftiger Beurtheilung dessen, was Sanfelice durch die Injection des Saccharomyces neoformans und lithogenes wirklich zu Stande gebracht hat, von der Bildung wirklicher Carcinome und wahrer Sarcome bisher auch gar nicht die Rede sein kann. Dass nun andrerseits in den Geschwülsten Formen vorkommen, die den im Thierkörper schmarotzenden Hefen ähnlich sehen, ist ja einmal schon von mir verschiedentlich betont worden. Ganz besonders aber hat auch Sanfelice in allen seinen Arbeiten darauf hingewiesen und zwar nicht nur im Allgemeinen, sondern er hat ganz speciell darauf aufmerksam gemacht, dass diese oder jene Form mit dieser oder jener Abbildung z. B. von Soudakewitch oder Foa etc. Aehnlichkeit habe. Es ist also der wahre Werth der Beobachtungen der, dass Roncali und Binaghi das in den Geschwülsten gesehen haben, was schon viele Andere vor ihnen darin gesehen, beschrieben und abgebildet haben, und dass sie ebenfalls unsere Angabe

---

1) Roncali, Sopra particolari parassiti rivenuto in un adeno-carcinoma (papilloma infettante) della glandiola ovarica. Il Policlinico und Annales de Micrographie. 1895. — Die Blastomyceten in den Adenocarcinomen des Ovariums. Centralblatt f. Bakter. u. Parasitenk. 1895. Bd. 18. S. 353.

2) Roncali, Die Blastomyceten in den Sarkomen. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. 1895. Bd. 18. S. 432.

3) Roberto Binaghi, Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in den Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. f. Hygiene. 1896. Bd. 23.

bestätigen, dass diese Gebilde den Hefeparasiten ähnlich sehen. Richtig gestellt werden muss aber eine von beiden Autoren vertretene und versuchte Entstellung des wahren Sachverhaltes. Schon in den Arbeiten Sanfelice's tritt das Bestreben hervor die Priorität, die erste pathogene Hefe gefunden zu haben, für sich in Anspruch zu nehmen. Dieser Versuch das ganze Verdienst in dieser Frage Sanfelice zuzuwälzen, tritt nun in den zuletzt referirten Arbeiten am allerkrassesten hervor. Es ist eine directe Unwahrheit, wenn Binaghi[1]) schreibt: „Das Verdienst, diese Blastomyceten zuerst studirt zu haben, muss den Italienern bleiben, obwohl man den Versuch gemacht hat, die Ehre zuerst einen pathogenen Blastomyceten aus einem weichen Sarcom von der Tibia einer Frau isolirt zu haben, Busse zuzuschreiben."

So unerquicklich Prioritätsstreitigkeiten für die Fernerstehenden auch sein mögen, muss ich dieser ganz offenkundigen Fälschung der Geschichte mit aller Energie entgegentreten. Ich habe im Juni 1894 aus einem pathologischen Gewebe Zelleinschlüsse reincultivirt, habe festgestellt, dass sie die Ursache der pathologischen Processe sind, habe mich aus dem allgemeinen Irrthum zu der Erkenntniss durchgearbeitet, dass diese Zelleinschlüsse nicht zu den Protozoen, sondern den Blastomyceten gehören und habe endlich beschrieben, dass die Hefen, wenn sie in den Thierkörper eingeführt werden, sich mit einer homogenen Kapsel umgeben und durch diese Gestaltsveränderung erst das charakteristische Aussehen der vielbeschriebenen Zelleinschlüsse bekommen. Diese Untersuchungsresultate sind am 7. Juli 1894 bereits in dem Greifswalder medicinischen Verein von mir vorgetragen, und durch eine im August erschienene Abhandlung allgemein bekannt gegeben worden und alles dies zu einer Zeit, wo weder Sanfelice noch irgend ein anderer Italiener etwas von einer Pathogenität von Hefen wusste. Nach seiner eigenen Angabe hat Sanfelice mit den Untersuchungen, die Pathogenität der Hefen zu prüfen, erst im November 1894 angefangen, das ist 4 Monate nach Bekanntgabe meiner Versuche, 3 Monate nach dem Erscheinen meines ersten Artikels. Dementsprechend bezieht sich Sanfelice auch schon in seinen allerersten vorläufigen Mittheilungen ausführlich auf meine Arbeiten, lässt es allerdings unerwähnt, ob er etwa erst durch meine Untersuchungen direct zu seinen Experimenten angeregt worden sei. Ich denke die Verhältnisse liegen so klar und einfach, dass für jeden, der sich wirklich mit dieser Frage beschäftigt und nun gar zu Sanfelice in nahen Beziehungen steht, ein wirklicher Irrthum eigentlich ausgeschlossen erscheinen sollte. Und wenn Roncali[2]) mein Verdienst um den Fortschritt in der Lösung der Frage von den Zelleinschlüssen ein-

1) Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 23. S. 284.
2) l. c. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. S. 433.

fach mit den Worten beseitigen zu können glaubt, ich könnte „unmöglich zu den Forschern gerechnet werden, die nicht nur über das Vorkommen von Blastomyceten, sondern auch von Parasiten anderer Natur in den Sarcomen gesprochen haben“, so verweise ich demgegenüber nur auf die eine Thatsache, dass es vor meiner Arbeit keinen einzigen pathogenen Blastomyceten gab, und dass nach meiner Arbeit eine ganze Zahl von Veröffentlichungen von Sanfelice angefangen bis hinab zu Roncali und Binaghi erschienen sind, die das Vorkommen pathogener Blastomyceten behandeln und sämmtlich auf meinen Arbeiten fussen. Soviel zur Feststellung des Factischen.

Auf eine dritte Arbeit von Roncali[1]) soll an anderer Stelle eingegangen werden, hier sei nur der Vollständigkeit halber noch einer letzten Arbeit desselben Verfassers Erwähnung gethan, die einen Vergleich und Uebersicht der in der Litteratur vorhandenen Beobachtungen pathogener Blastomyceten bringt und sich ganz besonders mit der Ausführung des Sanfelice'schen Gedankens beschäftigt, dass ich meinen oben beschriebenen Krankheitsfall völlig verkannt hätte, wenn ich glaubte, dass es sich um eine chronische Entzündung und nicht um eine Sarkomatose handelte.

Auch in dem Punkte dieser verschiedenen Beurtheilung ähnelt die von mir beschriebene Saccharomykose der ihr auch im übrigen von allen pathologischen Processen am nächsten stehenden Aktinomykose der Rinder. Auch bei dieser Krankheit, die vor der Entdeckung des Strahlenpilzes durch Bollinger ganz allgemein für eine Sarkomatose gehalten worden war, tauchte auch nachher immer wieder in einzelnen Fällen der Zweifel auf, ob dieselben nicht viel richtiger zu den Geschwülsten, als wie zu den entzündlichen Wucherungen zu rechnen wären. Ich habe meine Auffassung über diesen Punkt oben eingehend begründet und muss an derselben auch jetzt festhalten.

In ähnlicher Weise wie Binaghi und Roncali suchte ebenfalls nur aus dem morphologischen und tinktoriellen Verhalten gewisser „Zelleinschlüsse“ Aievoli[2]) in drei Arbeiten darzuthun, dass Blastomyceten in menschlichen Geschwülsten vorhanden sind. Seine erste Veröffentlichung handelt von derartigen zellähnlichen Gebilden in einem Mammacarcinom, seine zweite von Blastomyceten in Carcinomen der

---

1) Roncali, Intorno all'essistenza de fermento organizato ne sarcomi. Memoria IV sopra l'etiologia de neoplasmi maligni. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. 1896. Bd. 20.

2) Eriberto Aievoli, Osservazioni preliminari sulla presenza di blastomiceti nei neoplasmi. Policlinico. Vol. II—C. Fasc. 9. — Nuova contribuzione allo studio dei blastomiceti nei neoplasmi. Riforma medica. No. 276. Novembre 1895. — Ricerche sui Blastomiceti nei Neoplasmi. Centralblatt f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. 1896. Bd. 20. S. 745.

Mamma, des Kniees und einem Carcinom der Submaxillardrüse. Auch seine dritte Arbeit bringt nichts Neues. Kulturen sind nicht versucht worden.

Unter Beigabe einer grossen Zahl von Mikrophotogrammen beschreibt T. C. Gilchrist[1]) unter dem Titel „A case of blastomycetic Dermatitis in man“ eine eigenartige Hauterkrankung, die unter dem klinischen Bilde eines typischen Skrofuloderma verlief. In dem kleinen Hautstückchen, das zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung entfernt wurde, vermisste Gilchrist Tuberkelbacillen, fand aber eine grosse Zahl höchst eigenthümlicher, zellähnlicher Körper im Gewebe verstreut. Dieses selbst befand sich im Stadium entzündlicher Infiltration zum Theil mit Ausgang in eitrige Schmelzung. In den Entzündungsbezirken fanden sich neben hochentwickelten Zellen mit bläschenförmigem Kerne und grossen Mastzellen auch sehr viel kleine leukocytäre Elemente.

In diesen Entzündungsherden nun lagen die vorher erwähnten auffallenden Körperchen überall verstreut, einzeln, oder in Gruppen zusammen. Sie zeigen gewöhnlich einen stark färbbaren, centralen, meist kugeligen Körper mit doppelt kontourirter Membran, welche vielfach noch von einem hellen Hof umgeben ist. Vielfach trifft man Biskuitformen und andere Figuren, die an Sprossverbände erinnern.

Die Beschreibungen und Abbildungen decken sich ganz mit den Formen, die die parasitären Blastomyceten zeigen, so dass auch ich es für höchst wahrscheinlich halte, dass die fraglichen Körper thatsächlich Hefen sind, um so mehr theile ich das Bedauern des Verfassers, dass man es unterlassen hat, Kulturen von dem Eiter anzulegen, durch welche dann die Hefenatur der Organismen und Aetiologie des Krankheitsprocesses über allen Zweifel erhaben hätte festgestellt werden können.

Unmittelbar vor diesem Fall sind ebenfalls von Gilchrist zwei andere Fälle von eigenthümlicher, allgemeiner, zur Geschwürsbildung führender Hauterkrankung ausführlich beschrieben worden, deren erstem ein Sektionsprotokoll beigegeben ist. Auch bei diesen beiden Fällen fanden sich ganz ähnliche Körper in grossen Mengen vor, die aber, da die Untersuchungen vor Bekanntwerden meiner Beobachtungen ausgeführt und niedergeschrieben sind, noch als Protozoen gedeutet werden. Fast in sämmtlichen inneren Organen des ersten Falles fanden sich miliare Tuberkeln ähnliche Knötchen, in denen gleichfalls die vermeintlichen Protozoen in grosser Anzahl anzutreffen sind. In den Lungenspitzen, der Prostata und den Samenblasen bestanden grössere Erkrankungsherde, die erweicht waren und so kleine Höhlen mit eiterähnlichem Inhalte darstellten. In dem Eiter lagen die hellglänzenden, kugeligen Gebilde in ganz ungeheurer Anzahl. Auch der zweite hier beschriebene Fall von

1) T. C. Gilchrist, The John Hopkins Hospital Reports. Vol. I. p. 209.

„Protozoen-Infection of the Skin an other Organs“ starb unter zunehmendem Marasmus, nachdem sich starke Vergrösserungen der Inguinaldrüsen ausgebildet hatten und längere Zeit Haematuria und Haematemesis beobachtet worden war, sodass auch hier eine recht erhebliche Erkrankung in den inneren Organen vorgelegen haben muss. Eine Obduktion ist leider nicht gemacht worden.

Gilchrist giebt in einer Schlussbemerkung nun auch dem ihm inzwischen aufgestiegenen Zweifel Ausdruck, ob nicht am Ende auch diese Protozoen besser zu den Blastomyceten gezählt werden müssen. Kulturen, die höchst wahrscheinlich diese Vermuthung bestätigt haben würden, sind leider versäumt worden, so dass auch diese interessanten Fälle als unaufgeklärt gelten müsen.

Bei einem später zur Beobachtung gekommenen Falle ganz ähnlicher Hauterkrankung haben Gilchrist und Royal Stokes[1]) mit Erfolg Züchtungsversuche mit diesen Zelleinschlüssen angestellt. Die Krankheit begann mit Bildung einer weizengrossen Kruste am linken Ohre, die verheilte.

Im Verlaufe von 9 Jahren wanderte eine ganz langsame, lupusähnliche Entzündung auf die Gesichtshaut über und verbreitete sich von einer Seite langsam auf die andere. Der Hautausschlag unterschied sich aber doch durch manche Eigenthümlichkeiten vom Lupus. Bald nach der Erkrankung am Ohre war auf dem Handrücken augenscheinlich durch Uebertragung eine chronische, mit Eiterbildung einhergehende Entzündung erfolgt, noch zwei weitere Stellen zeigten dieselbe Affektion. Der Process an der Hand kam durch Aetzmittel zum Stehen und ging in eine den ganzen Rücken einnehmende Vernarbung über. In dem Eiter der Knötchen fanden sich glänzende doppelt kontourirte Gebilde, ähnlich denen des früheren Falles, in Kulturen gingen neben Kokken auch Kolonien dieser „Zelleinschlüsse“ auf, in Reinkulturen fanden sich Mycelbildungen, welche der Beschreibung nach an Soor erinnern. Uebertragungen auf Maus und Meerschweinchen blieben ohne Resultat. Dagegen wurden bei einem Hunde nach Einspritzung in die Jugularvene eine grosse Masse von Eiterbeulen in der Pleura gefunden, bei einem Pferde ein subcutaner Abscess. Der Inhalt der Lungenknötchen von Hunden war auf die Bauchhöhle von Meerschweinchen mit Erfolg übertragbar. Während in allen diesen Eiterherden nur die Sprossformen vorkamen, fanden sich in den Kulturen regelmässig wieder Mycelbildungen. Alkoholgährung wurde nicht beobachtet.

---

1) T. C. Gilchrist and W. Royal Stokes, The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. Bull. of J. Hopkins Hosp. Vol. VII. No. 64. (Nach dem Referat des Virchow'schen Jahresbericht.)

## Weitere eigene Untersuchungen über pathogene Hefen.

Schon im Juli 1894 habe ich mich bemüht, Hefen in den verschiedensten Geschwülsten aufzusuchen und daraus zu züchten. Es hält gar nicht schwer, besonders bei der Untersuchung frischer Präparate eine grosse Zahl von Gebilden in Carcinomen und Sarkomen ausfindig zu machen, die nach Grösse, Aussehen und Gestalt, sowie nach ihrem Verhalten Chemikalien und Farbstoffen gegenüber, ganz gut Hefen sein könnten.

Man sieht auch wirklich dann Bilder, die man sehr wohl als Knospungsstadien oder Sprossverbände deuten könnte. Ich habe nun auf die verschiedenste Weise diese vermeintlichen Parasiten zu züchten versucht, finde aber, dass die Kulturversuche noch nicht so weit gediehen sind, dass sie als absolut beweisend für die Hefenatur dieser Gebilde gelten müssten. Ich führe einige der Versuche hier an.

Bei einer ganzen Reihe von Tumoren versuchte ich die Zelleinschlüsse in der Weise zur Vermehrung zu bringen, dass ich kleine Stückchen der Geschwulst unter Befolgung peinlichster Sauberkeit in Nährflüssigkeiten brachte und nach mehrtägigem Verweilen im Brütschrank wieder untersuchte, indem ich Zupfpräparate anfertigte oder aber die Stücke zur Härtung einlegte. Ich glaubte, dass auf diese Weise die fraglichen Mikroorganismen die ihnen zusagenden Nährstoffe in dem sie umgebenden Gewebe finden und deshalb wachsen würden. Ich habe in den Gewebsstücken nach mehrtägigem Aufbewahren in Bouillon des öfteren ganze Gruppen von kleinen, stark lichtbrechenden Kugeln gefunden, die höchst wahrscheinlich aus den vorher einzeln anzutreffenden „Zelleinschlüssen“ durch Vermehrung entstanden sind. Doch sind natürlich diese Präparate nicht überzeugend, denn einmal kann niemand beweisen, dass diese Gruppen vorher nicht vorhanden gewesen sind, zweitens würden diejenigen, die die ganzen Zelleinschlüsse nur für Gewebsdegeneration halten, mit gutem Rechte sagen können, dass die Degenerationen des Gewebes im Brütofen eben weiter fortgeschritten sind, und auf diese Weise eine thatsächliche Vermehrung der sogenannten Zelleinschlüsse stattgefunden hat. Niemals ist es mir gelungen, von diesen so behandelten Gewebstheilen noch hinterher Kulturen von Organismen, die für die Zelleinschlüsse gelten konnten, auf festen Nährmedien zu Stande zu bringen. Wohl aber wuchsen des öfteren Bacillen und Kokken in der Bouillon sowohl, wie auch auf festen Substraten.

Eine besondere Aufmerksamkeit habe ich den Lymphosarkomen zugewandt. Gerade diese schienen mir besonders geeignet, weil man einmal eine ganze Zahl auf Hefen verdächtiger Gebilde darin findet, und zum anderen gerade die Lymphosarkome z. B. bei jugendlichen Indi-

viduen klinisch auch vollständig wie eine allgemeine Infektionkrankheit mit Fieber etc. verlaufen. Die Untersuchungen, die ich nach dieser Richtung angestellt habe, Uebertragungen von Geschwulststückchen auf Thiere sind vollständig negativ ausgefallen. Ebenso blieben die mit dem Safte von mehreren ulcerirten Mammacarcinomen besäten Nährböden steril.

Ferner habe ich des genaueren die als Polypen bezeichneten Wucherungen der Nasenschleimhaut bei chronischen Katarrhen untersucht. Man findet nämlich ganz regelmässig im Binde- oder Schleimgewebe ganze Gruppen von hellglänzenden, einfach contourirten Kugeln, die in der Grösse schwanken etwa zwischen dem Umfange rother Blutkörperchen bis zu dem grosser Zellkerne. Diese hellglänzenden Kugeln sehen aus wie Fett, lassen sich aber weder bei Alkoholhärtung, noch in Aether oder Chloroform extrahiren. Gegen Natronlauge sind sie resistent und färben sich vielfach wie Kerne mit den Anilinfarben. Bei Züchtungsversuchen ist es mir nun wiederholentlich gelungen, von solchen mir sofort nach der Exstirpation durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Dr. Strübing in sterilen Schälchen eingelieferten Polypen Culturen von Hefen zu gewinnen. Aber neben diesen Hefen sind dann auf einem oder dem andern Röhrchen auch andere Mikroorganismen mit aufgegangen. Man kann eben niemals mit Sicherheit ausschliessen, dass die aus dem saftreichen, ödematösen Gewebe ausgetretene Flüssigkeit mit der Schleimhautoberfläche in Berührung kommt, und dass die entweder hier oder in den Drüsengängen befindlichen Organismen mit verimpft werden. Wenn aber diese Möglichkeit zugegeben werden muss, dann kann man natürlich auch den Einwand nicht widerlegen, dass die Hefen ebenfalls von der Oberfläche stammen, noch beweisen, dass sie mit den im Gewebe liegenden, glänzenden Kugeln identisch sind und mit der Entstehung der häufig recidivirenden Wucherungen in ursächlichem Zusammenhange stehen.

In den drei Fällen, wo mir die Aussaaten positive Resultate ergaben, erhielt ich dieselbe weisse Hefe von runder Form. Injectionen von Reinculturen bei den verschiedenen Thierarten verliefen reactionslos. Ich halte aber trotz des negativen Ausfalls der Impfversuche keineswegs für erwiesen, dass die gewonnenen Hefen nur saprophytischer Natur und unschuldig sind. Sollte sich im Verlaufe weiterer Untersuchungen herausstellen, dass die Hefen thatsächlich die Erreger sowohl der chronischen Katarrhe als auch der sich in deren Gefolge einstellenden Polypenbildungen sind, dann ist jedenfalls zweierlei auffallend, erstens, dass die Hefen sämmtlich nackt, d. h. ohne Andeutung einer Kapsel im Gewebe liegen, zweitens, dass in der unmittelbaren Umgebung dieser vermeintlichen Hefen kaum eine Spur von kleinzelliger Infiltration zu sehen ist. Die vielfachen Wucherungsbezirke sind, wenig-

stens in vielen Fällen, räumlich so weit von den Gruppen der fraglichen Gebilde entfernt, dass man nicht recht eine Beziehung zwischen beiden wahrnehmen oder folgern kann.

Aus dem hier Mitgetheilten geht hervor, dass in einer ganzen Reihe von Fällen von chronischer Schleimhauterkrankung der Nase Blastomyceten zu finden sind. Inwieweit sie ätiologisch damit zusammenhängen, muss erst eine weiter fortgesetzte Untersuchung ergeben. Solche in systematischer Weise vorzunehmen, halte ich für aussichtsvoll und verdienstlich.

Es kommen an der Scheide, bezüglich an der Portio vaginalis cervicis uteri hin und wieder, besonders bei kleinen Kindern, traubenförmige Sarcome vor, die in mehr als einer Beziehung sowohl für den Pathologen wie den Kliniker interessant sind. Diese Tumoren wachsen ganz gewöhnlich zunächst über längere Zeit sehr langsam, nämlich so lange, als sie nicht gereizt werden. Nach dem Versuche, sie zu entfernen, setzt aber meistens ein rapides Wachsthum ein, das zu einer umfangreichen Ausbreitung der Geschwulst, sowohl in loco, wie auch zur Bildung massenhafter Metastasen führt, die dann im Verlaufe weniger Wochen mit dem Tode des Patienten endigen. Für den Pathologen bieten diese Fälle anatomisch das besondere, dass sich darin allerlei Raritäten, zumal quergestreifte Muskeln neben wirklichem Sarcom und Schleimgewebe finden. Ein derartiger Tumor, der am 16. Juni 1895 auf der hiesigen gynäkologischen Klinik bei einem 4jährigen Mädchen exstirpirt wurde, wurde noch lebenswarm unserm Institute eingeliefert. Bei der Untersuchung des frischen Präparates fielen mir die ungewöhnlich zahlreichen, grünlich schillernden, leuchtenden Kugeln und Kügelchen auf, die zum Theil doppelt contourirt waren und mich zu einer genaueren Untersuchung veranlassten. Auf den verschiedenartigen Nährböden wurde ausgesät, und es wuchsen auf Pflaumendecoctgelatine mehrere weisse Hefecolonien. Bakterien gingen nicht auf. Die einzelnen Hefen sind kreisrund, etwas kleiner wie die von dem Fall Kapp gezüchteten, erst bei älteren Culturen tritt ganz allmälig eine Membran hervor, die niemals so dick wird, wie die bei den zuerst gezüchteten Hefen. Ich habe nun von den Culturen kleine Mengen den Thieren auf die verschiedenste Art beigebracht, z. B. durch Injection unter die Haut oder in die Ohrvene von Hunden und Kaninchen, dann habe ich Hunden davon kleine Mengen unter das Periost der Ulna gethan und die Wunde vernäht, einem anderen Hunde habe ich 1 ccm Schwemmcultur in den Hoden eingespritzt, alles verlief reactionslos. Ebenso resultatlos blieben Injectionen in die vordere Augenkammer und wochenlange mechanische Einreibungen der Hefen in die absichtlich schlecht, d. h. unter Bildung zahlreicher kleiner Erosionen rasirte Rückenhaut. Am 9. December 1895 brachte ich vier weissen Mäusen je eine Platinöse der Cultur unter die Haut des Rückens. Da-

von starb eine Maus einen Tag später, zwei andere starben nach einigen Wochen, ohne dass sich etwas positives nachweisen liess, die vierte endlich starb im Juni 1896, also nach 6 Monaten. Ich fand an der Impfstelle nichts Pathologisches, wohl aber eine ausgebreitete Wucherung des interstitiellen Gewebes in der Lunge mit zahlreichen grossen Zellen, in denen die grünlich schillernden Hefen gewöhnlich zu mehreren lagen, aber ohne Kapselumkleidung. Durch Aussaat auf Nährböden liess sich die Hefe wieder züchten. Diese Maus ist das einzige Thier geblieben, bei welchem auf die Einspritzung hin eine Reaction erfolgt ist. Ich habe die Thierversuche besonders bei den Mäusen sowohl mit den Abimpfungen der alten Culturen, wie auch den von der Maus gezüchteten Hefen wiederholt, es ist mir aber nicht wieder gelungen, durch Verimpfungen Thiere krank zu machen. Ich kann also nur die Thatsache constatiren, dass ich von einem malignen Sarcom Hefen züchten konnte, die sich auf Mäuse übertragen, durch 6 Monate hindurch lebend in dem Thierkörper erhalten und zu entzündlichen Wucherungen in der Lunge die Veranlassung gegeben hatten. Ich muss aber hinzufügen, dass auch in diesem Falle durch die Cultur nicht mit absoluter Gewissheit dargethan werden konnte, dass die Hefen der Cultur mit den im Gewebe liegenden grünlich schillernden Kügelchen identisch, oder dass diese die Ursache der Geschwulst sind. Es kann nämlich bei der Kleinheit der einzelnen Beeren des traubigen Tumors der Einwand nicht völlig zurückgewiesen werden, dass die Hefen etwa von der Oberfläche entstammen. Nach Grösse und Aussehen der Hefen bin ich für meine Person allerdings davon überzeugt, dass die Hefen der Cultur mit den fraglichen Körpern des Tumors identisch sind, doch sind ja leider die Thierversuche nicht derart, dass sie nun auch als beweisend dafür gelten könnten, dass die Hefen auch die Ursache des Sarcoms sein müssen.

Auch bei Abimpfungen von Plattenepithelkrebsen der äusseren Haut habe ich des öfteren auf meinen Nährböden Hefecolonien erhalten. So gelang es mir zum Beispiel bei einem Carcinom der Wange, das mir sofort nach der Exstirpation von der chirurgischen Klinik überwiesen wurde, von einem frischen Schnitte eine kleine, weisse, kreisrunde Hefe zu züchten, die bei längerem Wachsthum die mit Fruchtsäften angesäuerte Gelatine allmählich verflüssigte. Impfungen bei Thieren blieben resultatlos.

Bei einem Lippenkrebs, der ebenfalls von der chirurgischen Klinik noch lebenswarm in sterilen Schälchen dem pathologischen Institute übersandt wurde, säete ich von drei verschiedenen Stellen sowohl des Haupttumors wie der ebenfalls erkrankten, submaxillaren Lymphdrüsen auf 6 Röhrchen mit Pflaumendecoctgelatine aus. Die Schnittflächen, von denen abgeimpft wurde, machte ich in der Weise, dass ich mit glühendem, dickem Glasstabe die Oberfläche des Präparates in der Schnittrichtung

versengte und dann mit einem ausgeglühten Messer hindurchschnitt. Auf allen 6 Röhrchen ging eine rosafarbene Hefe auf, die die Gelatine nicht verflüssigte und vorzugsweise aus runden Formen bestand. Der Umstand, dass die sämmtlichen Aussaaten, die von verschiedenen Stellen unter Beobachtung grösstmöglichster Vorsicht und Sauberkeit entnommen waren, nur einen einzigen Mikroorganismus, eben die rosafarbene Hefe lieferten, spricht sehr für die Annahme, dass diese Hefe auch für die Aetiologie des Carcinoms verantwortlich zu machen ist, zumal da sich in demselben Figuren nachweisen lassen, die ganz wie parasitäre Hefen aussehen. Geschwächt wird aber die Beweiskraft dieser Thatsache dadurch, dass das Carcinom an der Oberfläche in grossem Umfange verjaucht war und die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, dass die Hefen von dorther in die Geschwulst eingedrungen und durch den Lymphstrom in die Drüsen verschleppt sind. Auffällig wäre es dann ja allerdings, dass keine anderen Mikroorganismen, insbesondere Schizomyceten in den Culturen mit aufgegangen sind, aber auch dies könnte leicht dadurch erklärt werden, dass in diesem Falle nur saure Nährböden verwandt wurden, auf denen die allermeisten Bakterien gar nicht oder nur sehr schlecht wachsen.

Wir kämen also zu dem Resultate, dass auch in diesem Falle die Aetiologie der untersuchten Geschwülste durch die Cultur allein nicht stringent zu beweisen ist, und sind deshalb wiederum auf Thierversuche angewiesen. Solche sind in der verschiedensten Weise von mir vorgenommen worden.

Einer schon stark kachektischen Hündin wurden durch Wochen hindurch sowohl mechanisch Culturen in die mit vielen Epithelverlusten versehene Haut, wie auch in die Brustdrüse eingerieben und eingespritzt. In Folge dieser sehr erheblichen Misshandlung der Mamma trat eine vorübergehende, entzündliche Schwellung mit Absonderung von etwas Eiter und eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphdrüsen ein, die bis zu dem $1^1/_2$ Monate nach der ersten Injection erfolgenden Tode bestehen blieb. Aber bei der Section gelang es nicht, die Hefen wieder aus diesen entzündlich veränderten Theilen zu züchten, noch auch aus kleinen, linsengrossen, weissen Herden in beiden Nieren; die mikroskopische Untersuchung dieser letzteren ergab ein Bild interstitieller Entzündung mit Körnchenzellen, wie es auch Sanfelice in seiner dritten Abhandlung abbildet. In diesen Herden waren auch Gebilde zu sehen, die man eventuell für Hefen hätte halten können. Doch habe ich eingedenk des ausserordentlich häufigen Vorkommens derartiger interstitieller Entzündungsherde in den Nieren alter Hunde grosse Bedenken, ob die hier vorliegenden mit der Hefeinjection überhaupt etwas zu thun haben.

Wenn man die Resultate der zuletzt erwähnten Untersuchungen überblickt, so geht daraus hervor, dass in einer grossen Zahl von Geschwülsten und anderen pathologischen Gewebsveränderungen Hefen anzutreffen sind und sich durch die Cultur daraus isoliren lassen. Früher, bevor man pathogene Blastomyceten kannte, sah man dieselben auf den Nährböden als Verunreinigungen an. Jetzt ist es nicht mehr gestattet die Anwesenheit der Blastomyceten so harmlos zu übergehen und als bedeutungslos zu vernachlässigen. Dass in mancherlei Geschwülsten Hefen unter den verschiedensten Formen und Bedingungen anzutreffen sind, ist in den mitgetheilten Beobachtungen zur Genüge gezeigt worden; ob, bezüglich inwieweit dieselben auf die Entstehung der Geschwülste Einfluss haben, muss durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Der negative Ausfall der bisher angestellten Thierversuche lässt gar keinen Schluss weder für noch gegen die Pathogenität der gezüchteten Hefen zu, weil die Entstehung der Carcinome wohl nicht von der Anwesenheit specifischer Erreger allein abhängt. Denn einmal sehen wir, dass schon bei den Menschen die Krebskrankheit offenbar noch an andere, uns bisher unbekannt gebliebene Bedingungen geknüpft ist, die veranlassen, dass in so überwiegend grosser Zahl ältere Individuen daran erkranken, zum andern aber ist bekannt, dass Thiere ganz ausserordentlich viel seltener als wie die Menschen an malignen Tumoren zu Grunde gehen. Gesetzt nun, dass die eine oder die andere Art der gefundenen Blastomyceten sich als für den Menschen pathogen herausstellen sollte, so ist damit noch lange nicht erwiesen, dass sie auch auf die Thiere deletär wirken müssten, denn wir wissen ja zur Genüge, dass viele Mikroorganismen nur für ganz bestimmte Thierspecies pathogen und geradezu todtbringend sein können, ohne, auch in grösseren Dosen eingegeben, anderen oft ganz nahestehenden Thierarten auch nur im Geringsten zu schaden. Ich erinnere in dieser Hinsicht noch einmal an das Verhalten des Löffler'schen Bacillus typhi murium, der nur für ganz wenige Mäusearten schädlich ist. Auch die von mir aus der Saccharomykosis hominis gezüchteten Hefen können als Beispiel und Beweis dafür angeführt werden, dass unzweifelhaft pathogene Mikroorganismen nur für ganz bestimmte Thiergattungen schädigende Eigenschaften zu besitzen brauchen.

Es ist somit der positive oder negative Ausfall von Infectionsversuchen an Thieren keineswegs in letzter Instanz ausschlaggebend für die Pathogenität von Mikroorganismen, sondern das Verhalten derselben im Gewebe selbst. Sollte es also in der Zukunft nicht gelingen, mit den aus Geschwülsten gezüchteten Hefen Thiere zu inficiren, so müsste der Beweis der Pathogenität und der Bedeutung der Blastomyceten für die Aetiologie der Geschwülste dadurch erbracht werden, dass man sie constant in be-

stimmten Tumoren nachweist. Nach dem, was ich vorher gesagt habe, brauche ich wohl kaum noch einmal auseinanderzusetzen, dass bei dem jetzigen Stande der Frage dieser Nachweis nie und nimmer einfach durch die mikroskopische Untersuchung allein geführt werden kann, sondern nur durch die Cultur zu erbringen ist.

Dieser Anforderung genügt eine Arbeit von Corselli und Frisco[1]), die im August 1895 als vorläufige Mittheilung erschienen ist. Es gelang ihnen, bei einem an Sarcom des Netzes leidenden Manne Hefen sowohl aus der bei Lebzeiten entleerten Flüssigkeit des Hydrops ascites chylosus wie auch aus den bei der Section gewonnenen, sarcomatös entarteten Mesenterialdrüsen zu züchten. Sowohl die Flüssigkeit wie auch die Culturen erwiesen sich für Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde pathogen und riefen, wie die Autoren angeben, bei allen diesen Thieren „Neoplasmen" hervor. Leider sind die Beschreibungen der „Neoplasmen" sowohl beim Menschen wie den Versuchsthieren so kurz und unbestimmt gehalten, dass man sich gar kein Bild davon machen kann. Eine ausführlichere Behandlung dieser vorläufigen Mittheilung habe ich bisher nicht auffinden können.

Ich bedauere das und die nur summarische Angabe der Untersuchungsergebnisse um so mehr, weil diese Beobachtungen, sollten sie sich wirklich als richtig herausstellen, einen ganz ungeheuren Fortschritt bedeuten würden.

Auch Roncali[2]) hat neuerdings mitgetheilt, dass er nunmehr die Blastomyceten aus den Tumoren in einzelnen Fällen habe züchten können. Er beschreibt, dass Aussaaten sowohl eines Zungenkrebses wie auch eines Mammasarcoms, in welchen beiden man durch die Untersuchung des frischen Präparates zahlreiche doppelt contourirte Zelleinschüsse gesehen hätte, in verschiedenen Nährmedien Colonien einer weissen, runden Hefeart ergeben hätten. Dieselbe erwies sich pathogen für Hunde, die nach Injectionen von Reinculturen in die Bauchhöhle innerhalb von 15, 20 oder 30 Tagen starben. Bei der Section fanden sich kleine weisse Knoten an der Impfstelle wie auch auf dem Netz, der Serosa des Magens und Darmes und im Pankreas; die Lymphdrüsen des Mesenteriums und der Leistengegend waren vergrössert.

Die Knoten bestehen, ähnlich wie diejenigen der Sanfelice'schen

---

1) Corselli und Frisco, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkd. 1895. Bd. 18. S. 368.

2) B. Roncali, Di nuovo blastomiceti isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria pathogeno per gli animali e molto simile per il suo particulare modo di degenerare nel tessuto delle cavie al Saccharomyces lythogenes del Sanfelice. Contributo all etiologia de neoplasmi maligni. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. 1896. Bd. 20.

Hefen, aus Parasiten und geringer entzündlicher Gewebsneubildung, die auch Roncali nicht für neoplastischer Natur hält. Die Blastomyceten zeigen im Gewebe der Hunde eine ähnliche Degeneration wie der Saccharomyces lithogenes (Sanfelice), sie sterben ab und werden mit phosphorsaurem Kalk inkrustirt. Diese Arbeit von Roncali stellt in der That einen nicht unwesentlichen Beitrag zur Lehre von der Aetiologie der Geschwülste dar, wenngleich ja auch hierdurch noch nicht sicher gesellt ist, dass die aus den Tumoren gezüchteten Hefen wirklich auch die Ursache derselben darstellen.

Ueber höchst merkwürdige Beobachtungen in malignen Geschwülsten berichtet Braithwaite[1]). Er behandelte eine ganze Reihe von Carcinomen und Sarcomen zunächst mit verdünntem Alkohol, und schnitt sich dann aus dem Innern derselben dünne Scheiben heraus, die er längere Zeit mit verdünnter Kalilauge aufhellte und dann mikroskopisch untersuchte. Er fand dann regelmässig, dass der ganze Tumor von einem vielfach durchschlungenen Geflechte von Schimmelpilzen durchsetzt war. In dem Mycelium, das durch die Kalilauge nicht mit aufgehellt worden war, fand er schön entwickelte Hyphen neben runden, mehr sporenähnlichen Kugeln, die oft Sprossverbände zu bilden schienen. Er hält darauf hin für die Ursache der malignen Tumoren nicht Blastomyceten sondern Fungi. Braithwaite giebt an, dass die Ehefrauen der Juden viel seltener an Carcinomen der Geschlechtstheile erkrankten als Christenfrauen. Da er gerade aber in Uteruscarcinomen des öfteren die Mycelien angetroffen hätte, so hätte er eine Untersuchung des Smegma praeputii der Männer vorgenommen und hierin ganz ähnliche Parasiten wie in den Carcinomen gefunden. Nach seiner Ansicht sind diese Körper als die Erreger zu betrachten. Culturen sind wunderbarerweise nicht gemacht worden. Die Untersuchungsresultate und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen sind deshalb mit Vorsicht aufzunehmen.

Auch Kahane[2]) beschreibt, dass er in Uteruskrebsen bei frischer Untersuchung eine ganze Reihe von Körpern gefunden habe, die er für Blastomyceten halten müsse, und die sich durch Sprossung vermehren, wenn man Stücke des Carcinoms in steriler Kochsalzlösung aufbewahrt. Er giebt an, dass er oft ganze Colonien von Hefen in den Geschwülsten angetroffen habe, die nach Art der Sprossverbände aneinanderliegen, vielfach glänzende Kügelchen im Centrum haben und ganz den von mir abgebildeten und gezüchteten Formen gleichen.

Die Frage, wie etwa die Hefen in den Körper hineinkommen, ist

---

1) Braithwaite, On the micro-organism of cancer. The Lancet. 1895.

2) Kahane, Sitzung der Wiener medicinischen Clubs vom 13. März 1895. — Ueber das Vorkommen von Hefen in malignen Geschwülsten. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. 1895. Bd. 18.

in all diesen Abhandlungen, abgesehen von Braithwaite's zweifelhaften Angaben, noch nicht berührt, darüber lässt sich zur Zeit nichts sagen. Es will mir so scheinen, als ob wohl in manchen Fällen von den Schleimhäuten her eine Aufnahme der Krankheitserreger stattfinden könnte. Dafür sprechen z. B. die positiven Züchtungsversuche bei den Nasenpolypen, über die ich oben kurz berichtet habe. Es ist ganz gut möglich, dass schon der chronische Catarrh der Nase eine Wirkung der Hefen ist.

Nach dieser Richtung hat eine Arbeit aus der Sänger'schen Klinik eine vielleicht bisher noch nicht genügend gewürdigte Bedeutung. Bei einer Patientin dieser Klinik, der Tochter eines Brauers, ermittelte Colpe[1]) als Ursache eines ausserordentlich chronisch verlaufenden Catarrhs des Endometriums eine ovale Hefeart, die regelmässig in dem Ausfluss zu finden war, theils innerhalb, meistens jedoch ausserhalb der Zellen lag. In dem vorsichtig entnommenen Secrete wurden stets andere Mikroorganismen, besonders Gonokokken, vermisst. Die Endometritis blieb allen angewandten therapeutischen Maassregeln zum Trotze bestehen. Die beständige Anwesenheit von Hefen in dem Ausfluss, der ganz natürliche Gedanke, dass der Catarrh auch durch diese bedingt sei, veranlasste die Herren zu Ausspülungen mit Salicylsäure und anderen Lösungen, die erfahrungsgemäss auf die Hefen entwicklungshemmend wirken. Nach mehrmaligen Ausspülungen blieb der Ausfluss in der That aus.

Aus meiner eigenen Erfahrung auf diesem Gebiete kann ich berichten, dass ich einmal in dem Eiter eines lange Zeit bestehenden Pyosalpinx ganz typische Sprossverbände und Knospungsformen innerhalb grösserer, offenbar von den Epithelien abstammender Zellen gefunden habe, die nach meiner Ansicht höchst wahrscheinlich Hefen gewesen sind. Die Frau wurde in der Mackenrodt'schen Frauenklinik in Berlin operirt zu einer Zeit als ich mich dort aufhielt, um Specialstudien zu machen. Ich hatte leider nicht sofort geeignete Nährböden zur Hand, musste mir solche vielmehr erst von Greifswald kommen lassen. Vielleicht war dies der Grund, dass die so spät besäeten Nährböden steril blieben.

Zum anderen traf ich bei einem im dritten Schwangerschaftsmonate erfolgenden Abort innerhalb der Chorionzotten massenhafte, hellglänzende, einfach contourirte Kugeln, die die Grösse von rothen Blutkörperchen hatten und ganz wie Hefen aussahen. Fetttropfen, an die man wohl denken konnte, waren es sicher nicht, sie liessen sich nicht extrahiren, färbten sich dagegen intensiv mit Anilinfarben. Auch mit diesem Materiale angestellte Züchtungen fielen negativ aus.

Angesichts der positiven Untersuchungsergebnisse von Colpe und

---

1) Colpe, Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalkanal. Arch. f. Gynäkologie. 1894. Bd. 47. S. 635.

angesichts der Thatsache, dass bei den verschiedenen pathologischen Prozessen des Genitalrohres in den Entzündungsproducten vielfach morphologisch für Hefen zu haltende Gebilde vorkommen, würde ich eine erneute, auf die Aetiologie gerichtete Untersuchung der Gebärmuttercatarrhe für gewinnbringend und aussichtsvoll halten. Die bisher beliebte Gepflogenheit, alle diese schleichend und chronisch verlaufenden Erkrankungen mit unbekannter Ursache schlechtweg für Gonorrhoe auszugeben, hat wenig befriedigendes, trifft sicherlich die Sache in vielen Fällen nicht, und führt, indem man sich über das, was man wirklich in dieser Beziehung weiss, weit hinwegtäuscht, zur Versumpfung dieser Frage.

---

Mehr als wie die zuletzt genannten Arbeiten, haben die Untersuchungen von Professor Curtis[1]) in Lille dazu beigetragen unsere noch in den Anfängen stehenden Kenntnisse auf dem Gebiete der Pathogenität der Hefen zu fördern. Curtis fand bei einem jungen Manne, der an multiplen Tumoren der Haut der Schenkelbeuge und des Halses litt, als Ursache dieser zum Theil völlig erweichten, makroskopisch wie Myxosarkom aussehenden Tumoren eine runde weisse Hefe. Es bestanden bei dem jungen Manne auch noch zum Theil ulcerirte Abscesse in der Lumbalgegend. Eine Entstehungsursache für die Erkrankung ist nicht ermittelt, nur soviel giebt Curtis an, dass sie sich im Anschluss an eine militärische Uebung herausgebildet habe. Leider ist der Patient nach seiner Entlassung nicht ferner ärztlich beobachtet worden, man hat nur feststellen können, dass er 10 Monate nach der Excision unter meningitischen Erscheinungen verstorben ist. Eine Section ist nicht gemacht worden. Bei der mikroskopischen Untersuchung der excidirten Stücke fand Curtis theils myxomatöses, theils sehr zellenreiches Gewebe und in diesem eine ganze Zahl der bekannten „Zelleinschlüsse“ mit einem stark lichtbrechenden Centrum und einer breiten, homogenen, helldurchscheinenden Kapsel. Diese „Zelleinschlüsse“ liessen sich durch die Kultur zur Vermehrung bringen und es stellte sich heraus, dass sie zu den Hefen gehören. Diese Blastomycetenart tritt in zwei verschiedenen Formen in die Erscheinung, einmal nur als nackte, einfach von einer doppelt contourirten Membran umgebene Hefezelle und zweitens als eingekapselte Form, wobei um die eigentliche Zelle sich noch eine breite, homogene Zone findet. Die nackten Formen trifft man in den Kulturen, sie haben zum Theil runde, gewöhnlich aber ovale Gestalt von 3—6 $\mu$ Durchmesser. In jungen Kulturen sieht man manchmal abortive, zu kurzen Fäden ausgewachsene Formen, in älteren Kulturen überwiegen

---

1) Curtis, Presse médicale. 28. September 1895. — Société de Biologie. 9. Nov. 1895. — Contribution à l'étude de la Saccharomycose humaine. Annales de l'Institut Pasteur. 1896.

runde Körper mit dicker, doppelt contourirter Membran und häufig knopfartig aufsitzenden, kleinen Sprossen. Im Innern der Zellen liegen oft eine oder mehrere hellglänzende, kleine Kügelchen. Die eingekapselten Hefen sind gewöhnlich viel grösser als wie die nackten. Die Hefe bildet weisse Kolonien, die auf schwach sauren und neutralen Nährböden sehr schnell, auf alkalischen ausserordentlich langsam wachsen; in zuckerhaltigen Flüssigkeiten erregt sie Gährung, deren Produkt Alkohol und Essigsäure ist. Gelatine wird nicht verflüssigt, niemals wird auf flüssigen Substraten an der Oberfläche eine Art von Kahmhaut gebildet. Dagegen haben die Hefen eine Eigenthümlichkeit, wodurch sie sich von den meisten, bisher beschriebenen, pathogenen Hefen unterscheiden, sie bilden nämlich zum Theil auch auf sauren, zuckerhaltigen Nährböden Kapseln und liefern dadurch Formen, die sich durch nichts von den parasitären Formen unterscheiden.

Die Hefe ist pathogen für Ratten, Mäuse und Hunde, in geringem Maasse dagegen für Kaninchen, garnicht für Meerschweinchen. Bei Kaninchen rufen Einimpfungen lokale Eiterung hervor. In dem Eiter finden sich die Hefen aber spärlich und in unregelmässigen Formen und lassen sich auch nicht durch die Kultur wieder fortzüchten. Intravenöse Injectionen verlaufen reaktionslos. Mit Recht folgert Curtis aus diesen Versuchen, dass die Hefen durch die entzündliche Reaktion oder durch besondere Stoffe im Blute des Kaninchens abgetödtet würden. Bei Hunden verursachen Injectionen grösserer Dosen hochgradige, entzündliche Veränderungen, bei weissen und grauen Mäusen und bei weissen Ratten kommt es sowohl an der Impfstelle wie auch an anderen Theilen zur Bildung von Tumoren, aber, führt Curtis sehr wahr an[1]): „Nous emploierons au cours de cette description les mots; tumeur, neoplasme, à défaut d'autres; toutefois il est bien entendu, qu'il ne s'agit nullement ici de tumeurs ou néoplasmes au sens histologique du mot, mais de simples végétations parasitaires au sein des tissus.“ Ganz wie auch bei den Versuchen mit meinen Hefen kommen diese scheinbaren Geschwülste nicht durch eine Wucherung der Gewebselemente, sondern durch eine maasslose Anhäufung von Parasiten im Gewebe zu Stande[2]). „Ce n'est pas néoplasme, mais une véritable culture du microorganisme sur le vivant. Toute la masse n'est formée que par une énorme agglomération de parasites munis de leur capsules gélifiées et tellement tassées, que c'est à peine si l'on voit au milieu d'eux les vestiges du tissu conjonctif envahi.“

Bei den Ratten, welche innerhalb von 3 Monaten und längerer Zeit sterben, findet man besonders auch die ganze Lunge von Hefen durch-

1) S. 463.
2) S. 464.

setzt. Hier sowohl wie an der Impfstelle zeigt das Gewebe kaum eine Spur von kleinzelliger Infiltration, sondern verhält sich der enormen Entwicklung der Hefen gegenüber vollständig passiv. Ebenso das Gewebe von Milz und Nieren, wo man ebenfalls Hefen antrifft. Bei grauen Mäusen wurden gelegentlich multiple, kleine Knötchen in der Haut angetroffen, doch reichen die Hefen allein nach Curtis' Ansicht nicht aus, die Mäuse zu tödten, sie schwächen vielmehr den Organismus und prädisponiren für die Invasion von Bakterien, weshalb denn auch alle die Mäuse an intercurrenten Infectionen zu Grunde gingen. Ich lasse hier der Vollständigkeit halber die von Curtis selbst zusammengestellten Schlussfolgerungen seiner exacten und wichtigen Untersuchungen folgen:

1. Le parasite trouvé par nous dans le tissu cellulaire de l'homme est une levure analogue à celles décrites par Busse et Sanfelice, mais distinctes de ces variétés par des caractères bien tranchés. Nous lui donnons le nom Saccharomyces subcutaneus tumefaciens.

2. Notre parasite se presente sous la forme d'une cellule libre ou munie d'une capsule gélifiée suivant qu'elle pousse en culture ou les tissus vivants. La forme encapsulée n'est pas exclusivement propre à l'état parasitaire, on la retrouve dans les vieilles cultures en milieu sucré.

3. Le Sacch. subc. tum. pousse particulièrement bien sur les milieux acides et neutres. Il intervertit le saccharose et produit à ses dèpens de l'alcool éthylique et de l'acide acétique.

Il donne les mêmes réactions avec le moût de bière naturel et attaque le glycose quand ce dernier est dissous dans l'eau de levure. Il n'attaque dans aucune solution artificielle le maltose ni le lactose à 37°.

4. Le Sacch. subcut. tum. produit chez l'homme des tumeurs sous-cutanées multiples, qui peuvent s'ulcérer et ressemblent à l'oeil nu à des myxo-sarcomes ramollis. A l'examen histologique ces tumeurs n'offrent aucune texture histologique, et se décèlent comme n'étant qu'une énorme infiltration parasitaire s'accompagnant, surtout au niveau des limites des tissus sains, d'une diapédèse et d'un envahissement leucocytaire abondant.

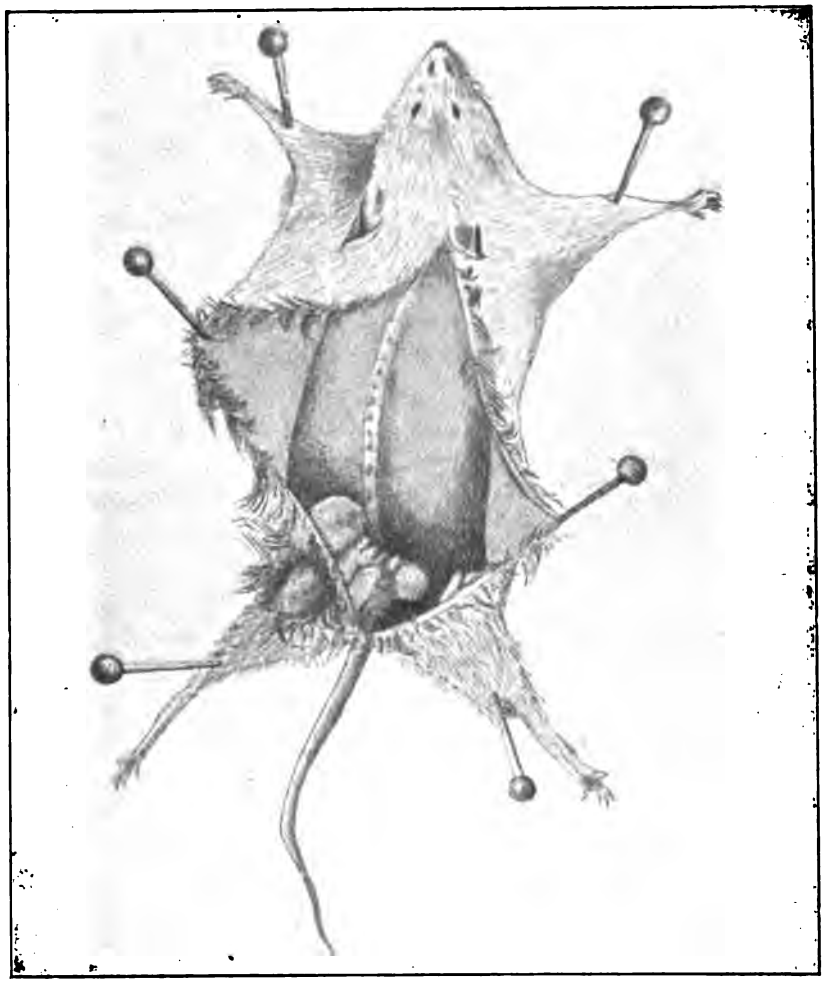
5. Le Sacch. subc. tum. est pathogène pour le rat, la souris, le chien et le lapin. Il reproduit chez le rat la souris des tuméfactions sous-cutanées analogues à celles de l'homme, et peut tuer l'animal par infection chronique.

Auf meine Bitte hat mir Herr Professor Curtis in der liebenswürdigsten Weise sowohl Schnittpräparate wie auch Kulturen seines Saccharomyces tumefaciens übersandt und mich auf diese Weise in die Lage versetzt, mich einmal von der Schönheit seiner Präparate und der

Leistungsfähigkeit der von ihm verwandten Färbemethoden zu überzeugen und zum andern die Hefen in Kultur und Thierkörper mit den meinigen zu vergleichen.

Im Grossen und Ganzen finde ich, dass die beiden Species viele Aehnlichkeit mit einander haben. Die Membranen des Saccharomyces

Fig. 9.



Maus mit Saccharomykoseherd an der Impfstelle.
Infektion wurde vor 75 Tagen mit Saccharomyces tumefaciens (Curtis) ausgeführt.

tum. sind im Allgemeinen zarter und dünner wie bei meinen, die einzelnen Zellen erscheinen deshalb auch in den Kulturen weicher und nicht so constant in ihren Formen, während die meinigen im Vergleich dazu etwas bestimmtes und starres zeigen. Vor allem aber unterscheiden sich die beiden Arten dadurch von einander, dass die Saccharom. tum. mit

grosser Regelmässigkeit auf sauren, gezuckerten Nährböden Kapseln bilden. Ueberhaupt gebührt Curtis ja das Verdienst, klargestellt zu haben, wofür man den homogenen Hof zu halten hat, der die pathogenen Blastomyceten im Thierkörper ganz gewöhnlich umgiebt. Er ist der erste gewesen, der gezeigt hat, dass die Hefen die Kapsel unter geeigneten Bedingungen auch auf künstlichen Nährböden formiren können, und dass dieselbe somit immer als ein Produkt der Hefen, nicht aber des Wirthes aufzufassen ist. Ich muss gestehen, dass mir dies früher doch noch zweifelhaft erschien, wenngleich der Umstand, dass die Kapsel stets nur äussert locker mit dem Gewebe verbunden ist und sich immer nur mit der central gelegenen Hefezelle zugleich herauslöst, dafür spricht, dass sie eben zu dieser gehört, d. h. von ihr und nicht von dem umgebenden Gewebe gebildet ist.

Nachdem ich einmal die eingekapselten Hefen auf den Curtis-schen Colonien gesehen hatte, ist es mir, wie oben erwähnt, in der Zwischenzeit gelungen, Kapseln auch bei meinen Hefen in künstlichen Nährböden aufzufinden, so dass damit auch für diese sichergestellt ist, dass auch bei ihnen der anfänglich so fremdartig erscheinende, helle Hof als ein Bildungsproduct der Parasiten angesehen werden muss.

Auch die Saccharom. tumef. haben die für die Hefen charakteristischen Kerne, man kann sie vermittels des von Möller angegebenen Verfahrens leicht und sicher zur Anschauung bringen. Es kommt bei der Darstellung der Kerne, wie Möller sehr richtig betont, vor allem auf eine möglichst sorgfältige Fixirung der Gewebsstructur an.

In älteren Culturen bilden die Saccharomyces tumefaciens mit grosser Regelmässigkeit endogene Sporen. Dieselben sind kreisrund, ihre Zahl wechselt, ich habe meistens 3 oder 4 in den einzelnen Zellen angetroffen, oft auch nur zwei, seltener eine einzige. Sie sind durch ihr Aussehen und Lichtbrechungsvermögen deutlich von den sonst in den Zellen beschriebenen, hellleuchtenden Kügelchen unterschieden, die höchst wahrscheinlich Oelbildungen der Blastomyceten darstellen. Durch vorsichtige Anwendung der Möller'schen Methode kann man in den Sporen je einen kleinen Kern färben.

Es verhalten sich also die Hefen auch hierin genau so wie Möller dies für die Blastomyceten im allgemeinen angegeben hat. Auch diese Sporenbildung unterscheidet die Curtis'schen Hefen von meinen. Es ist mir bis heute, trotz Aussäens derselben in destillirtes Wasser, noch nicht gelungen sie zur Sporenbildung zu veranlassen, trotzdem doch die ganz überraschend lange Lebensdauer der Culturen es im höchsten Grade als wahrscheinlich erscheinen lässt, dass auch sie Sporen bilden.

Impft man nun Mäusen kleine Quantitäten der Curtis'schen Hefe unter die Haut des Rückens, so entwickeln sich innerhalb der nächsten Wochen und Monate an der Impfstelle Hervorwölbungen und Knoten

der Haut, welche oft eine höckerige Oberfläche haben und die mit meinen Hefen erzielten Tumoren an der Impfstelle sehr beträchtlich an Grösse übertreffen. Auf dem Schnitt haben diese Knoten eine grauweisse Farbe und sehen überhaupt wie weiche Sarcome oder Myxosarcome aus.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich nun aber, dass diese Tumoren nicht aus ächtem Geschwulstgewebe bestehen, sondern vielmehr in der Hauptsache durch eine ganz ungeheure Entwicklung der Hefen im Gewebe gebildet werden, sie stellen genau so wie die Pseudotumoren, die nach Injection meiner Saccharomyces entstehen, gewissermassen eine riesenhafte Colonie der Blastomyceten im lebenden Körper dar. Der lappige Bau derselben rührt davon her, dass immer Balken und Bälkchen des Gewebes grössere und kleinere Conglomerate von Hefen umspinnen und umfassen oder dünne Lagen und Blätter fibröser Substanz die kleinen Knoten einhüllen und auf diese Weise eine Lappenbildung herbeiführen ganz genau so wie bei Lipomen.

Die einzelnen Hefen in diesen Pseudotumoren haben eine sehr verschiedene Grösse, sind im Allgemeinen aber umfangreicher wie meine Hefen, man trifft theilweise ganz gewaltig grosse Hefezellen an, die dann von einer dementsprechend breiten Kapsel umgeben sind. Diese ist überhaupt im Allgemeinen bei den Saccharom. tumef. ausserordentlich voluminös und gewöhnlich stärker entwickelt als wie bei meinen Hefen. Bei der Härtung zieht sich nun diese Kapsel nach dem Centrum hin zusammen und bei der Schrumpfung der im frischen Zustande offenbar sehr wasserreichen Kapsel bilden sich dann allerlei Sternfiguren und Stechapfelformen, wie solche in der Fig. 2 der Taf. I ganz charakteristisch wiedergegeben sind. Aus dieser Abbildung ersieht man auch ohne weiteres, dass sie sich auch mit dem von mir angegebenen Färbungsverfahren sehr schön darstellen lassen.

Nach Einbringung der Cultur unter die Haut bleibt die Infection mit Sacchar. tum. ausserordentlich lange auf die Impfstelle localisirt. Ich habe hier des öfteren grosse Tumoren angetroffen, während die Lungen nur ganz vereinzelte, die Nieren überhaupt keine Hefen enthielten. Bei einer Maus die $2^1/_2$ Monate nach subcutaner Impfung an einer intercurrenten Epidemie einging, die meinen gesammten Mäusebestand innerhalb weniger Tage vernichtete, fanden sich in den Lungen ebenfalls Parasiten vor, doch nicht annähernd in solcher Menge, wie sie in Lungen nnd Nieren von Mäusen anzutreffen sind, die nach 1, 2 oder 3 Monaten der Infection mit meinen Hefen erlagen.

Unter Umständen exulceriren die Tumoren an der Oberfläche, zerfallen mehr und mehr und werden dann nach und nach fast völlig ausgetossen. So sah ich, dass bei einer Maus ein über haselnussgrosser Tumor innerhalb von 14 Tagen, nachdem die Haut einmal aufgebrochen war, völlig verschwand. Da nun, wie oben hervorgehoben, die Erkrankung

vielfach sehr lange local bleibt, so kann unter günstigen Umständen nach Ausstossung des örtlichen Erkrankungsherdes völlige Heilung eintreten.

---

In der vorliegenden Arbeit glaube ich eine erschöpfende Darstellung des bisher über die Pathogenität der Hefen veröffentlichten Materials gegeben und die Aufgabe einer Monographie, die eine derartig in der ersten Entwicklung stehende Lehre behandelt, besonders dadurch erfüllt zu haben, dass ich an jeder Stelle objectiv berichtet habe, was bisher thatsächlich festgestellt und was nur vermuthet worden ist. Wenn damit ein geringes zur Förderung dieses jüngsten Zweiges der medicinischen Wissenschaft beigetragen sein sollte, so ist der Zweck dieser Arbeit erfüllt und die darauf verwandte Mühe reichlich belohnt.

# Literatur.


1. Aievoli, Eriberto, Osservazioni preliminari sulla presenza di blastomiceti nei neoplasmi. Policlinico. Vol. II—C. Fasc. 9.
2. Ders., Nuova contribuzione allo studio dei blastomiceti nei neoplasmi. Riforma medica. No. 276. 1895.
3. Ders., Ricerche sui blastomiceti nei neoplasmi. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. 1896. Bd. 20. S. 745.
4. Albarran, Sur les tumeurs épitheliales contenant des psorospermies. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1889.
5. Aruch, Giornale de Veterinaria militare. 1892.
6. Claudio Fermi und E. Aruch, Ueber eine neue pathogene Hefenart und über die Natur des sogenannten Cryptococcus farciminosus Rivoltae. Centralblatt f. Bakter. u. Parasitenk. 1895. Bd. 17. S. 593.
7. Bassi, Il medico veterinario. 1883.
8. Cl. Bernard, Archives générales de médecine. 1848.
9. Ders., Leçons de physiologie expérimentale. 1855. T. 1. p. 239 u. 246.
10. Biernatzki, Beobachtungen über die Einwirkungen von Salicylsäure auf alkoholische Gährung. Klin. Wochenschr. 1887. Jahrg. 7. No. 15, 16, 17. (Russisch.)
11. Ders., Von der Fähigkeit der antifermentativen Substanzen die alkoholische Gährung anzuregen und zu unterdrücken. Ebenda. No. 21. (Russisch.)
12. Binaghi, Roberto, Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in Epitheliomen und ihre parasitäre Bedeutung. Zeitschr. f. Hygiene. 1896. Bd. 23.
13. Boinet und Peupion, Recueil des mém. et observations sur l'hygiène et la médecine vétérinaire milit. 1888. Tom. XIII.
14. Braithwaite, On the micro-organism of cancer. The Lancet. 1895.
15. Buist, Vaccina and Variola. A study of their life history. London 1888. Ref. in Baumgarten's Jahresberichten.
16. Otto Busse, Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakter. u. Parasitenk. 1894. Bd. 16.
17. Ders., Ueber Saccharomykosis hominis. Virchow's Archiv. 1895. Bd. 140.
18. Ders., Experimentelle Untersuchungen über Saccharomykosis. Virchow's Arch. 1896. Bd. 144. S. 392.
19. Bütschli, Ueber die ersten Entwickelungen der Eizelle. Abhandlung. der Senckenberg. Naturforscher-Versammlung. Frankfurt 1876.
20. Canalis, Bolletino della R. Acad. med. di Genova. Anno VI.
21. Chavrat, Recueil des mém. et observat. de la commission d'hygiène hippique. 1887.

22. Chernier, Eccho des sociétés et associations de vétérinaires de France. 1881.
23. Colpe, Hefezellen als Krankheitserreger im weiblichen Genitalkanale. Archiv für Gynäkologie. Bd. 47. 1894.
24. Corselli und Frisco, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakteriolog. u. Parasitenkunde. 1895. Bd. 18. S. 368.
25. Curtis, Contribution à l'étude de la Saccharomycose humaine. Annales de l'Institut Pasteur. 1896.
26. Ders., Presse médicale. 28. Sept. 1895.
27. Ders., Société de Biologie. 9. Nov. 1895.
28. Delamotte, Société de medicine vétérinaire de Lyon. Séance 4. Nov. 1883.
29. Falk, Ueber die Wirkung von Verdauungssäften auf Fermente. Archiv für Anat. u. Physiol. 1882. S. 187.
30. Ders., Ueber Hefe-Einspritzung. Ebenda. 1886. Suppl.-Bd.
31. Claudio Fermi und E. Aruch, Ueber eine neue pathogene Hefenart und über die Natur des sogenannten Cryptococcus farciminosus Rivoltae. Centralblatt f. Bakter. u. Parasitenk. 1895. Bd. 17. S. 593.
32. Foà, Sui parasiti e sulla istologia patologica del cancro. Archivo per le Scienze Mediche. 1893. Vol. 17.
33. Frisco und Corselli, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakter. u. Parasitenkunde. 1895. Bd. 18. S. 368.
34. Galli-Vallerio und Piana, Il Moderno Zooiatro. 1894. No. 17.
35. Gilchrist, T. C., A case of blastomycetic dermatitis in man.
36. Ders., Two cases of protozoan infection of the skin and other organs. Ebenda.
37. T. C. Gilchrist and Royal Stokes, The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. Bull. of J. Hopkins Hosp. Vol. III. No. 64.
38. Grohé, Vortrag in der Berliner ärztlichen Gesellschaft 27. 10. 1869. Berliner klin. Wochenschr. 1870. No. 1. S. 9.
39. Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Dissertation, Dorpat 1884.
40. F. Hoppe, Ueber den Einfluss des Rohrzuckers auf die Ernährung und Verdauung. Virchow's Archiv 1856. Bd. X. S. 145 und 168.
41. Max Kahane, Sitzung des Wiener medicinischen Clubs vom 13. März 1895.
42. Ders., Ueber das Vorkommen von Blastomyceten in bösartigen Geschwülsten. Centralbl. für Bakteriol. und Parasitenkunde 1895. Bd. 18,
43. Angelo Maffucci und Luigi Sirleo, Beobachtungen und Versuche über einen pathogenen Blastomyceten bei Einschluss desselben in die Zellen der pathologischen Gewebe. (Vorläufige Mittheilung.) Centralbl. für Pathol. und pathol. Anatomie Bd. VI. No. 8. S. 305.
44. Dies., Neuer Beitrag zur Pathologie eines Blastomyceten. Ebenda Bd. VI. No. 11. S. 438.
45. Dies., Weitere experimentellen Untersuchungen über einen Blastomyceten. Ebenda. Bd. 7. S. 977.
46. Metschnikoff, Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virchow's Archiv 1884. Bd. 96.
47. Miscellone u. Rivolta, Giorn. di anat. et fisiol. d'animali 1883.
48. H. Möller, Ueber Zellkern und die Sporen der Hefe. Centralbl. für Bakter. und Parasitenkunde 1892. Bd. 12, S. 536.
49. Ders., Neue Untersuchungen über den Zellkern und die Sporen der Hefen. Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft Berlin 1893.

50. F. Mosler, Mykologische Berichte von Hermann Hofmann. 1870.
51. Neumayer, Untersuchungen über die verschiedenen Hefenarten, welche bei der Bereitung weingeistiger Getränke vorkommen, auf den thierischen und menschlichen Organismus. Archiv f. Hygiene 1891.
52. Nils-Sjöbring, Ein parasitärer, protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschr. d. Medicin 1890. Bd. 8. No. 529.
53. Peupion et Boinett, Receuil des mém. et observations sur l'hygiène et la médecine vétérinaire militaire. 1888. Tom XIII.
54. Piana und Galli-Vallerio, Il Moderno Zooitaro 1894.No. 17.
55. Plimmer and Ruffer, Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journal of pathology and bacteriology. 1893, Juni.
56. W. Popoff, Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 513.
57. Lydia Rabinowitsch, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 21.
58. Johannes Raum, Zur Morphologie und Biologie der Sprosspilze. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 10. 1891.
59. Rivolta, Parassiti vegetali 1873. p. 246 und 525.
60. Ders., Giornale di anatomie e fisiologie degli animali 1880.
61. Rivolta e Miscellone, Ebenda 1883.
62. Roncali, Sopra particulari parassiti rivenuto in un adeno-carcinoma (papilloma infettante) della glandiola ovarica. Il policlinico und Annales de micrographie 1895.
63. Ders., Die Blastomyceten in den Adeno-Carcinomen des Ovariums. Centralbl. f. Bacteriol. und Parasitenkunde 1895. Bd. 18. S. 353.
64. Ders., Die Blastomyceten in den Sarcomen. Ebenda 1895. Bd. 18. S. 432.
65. Ders., Di nuovo blastomiceti isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria patogeno per gli animali e molto simile per il suo particulare modo di degenerare nel tessuto delle cavie al saccharomyces lithogenes del Sanfelice. Contributo all etiologia de neoplasmi maligni. Ebenda Bd. 20. S. 465.
66. Ders., Intorna all' essistenza de fermenti organizati ne sarcomi. Memoria IV. sopra l'etiologia de neoplasmi maligni. Ebenda Bd. 20. S. 728.
67. Roussy, Recherches experimentales sur la pathogénie de la fièvre. Arch. de physiol. 1890. Bd. 22. p. 354.
68. Ruffer and Walker, On some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journal of pathology and bacteriology 1892.
69. Ruffer and Plimmer, Further researches on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Ebenda 1893. Juni.
70. Russell, An address on a charakteristic organism of cancer British Medical Journal 1890.
71. Francesco Sanfelice, Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt. Centralbl. für Bakter. und Parasitenk. 1895. Bd. 17. S. 113.
72. Ders., Ueber die pathogene Wirkung der Sprosspilze. Zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Ebenda Bd. 17. S. 625.
73. Ders., Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degenerirt. Ebenda 1895. Bd. 18. S. 521.
74 und 75. Ders., Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. I. und II. Abhandlung. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 21.

76. Ders., Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. III. Abhandlung. Ebenda Bd. 22.
77. Sawtschenko, Weitere Untersuchungen über schmarotzende Protozoen in den Krebsgeschwülsten. Centralbl. f. Bakteriol. und Parasitenk. 1892. Bd. 12.
78. Simanowsky, Ueber die Gesundheitsschädlichkeit hefetrüber Biere und über den Ablauf künstlicher Verdauung bei Bierzusatz. Archiv für Hygiene 1886. Bd. VI. S. 11.
79. Luigi Sirleo und Angelo Maffucci, Beobachtungen und Versuche über einen pathogenen Blastomyceten bei Einschluss desselben in die Zellen der pathologischen Gewebe. (Vorläufige Mittheilung.) Centralbl. f. Pathol. und pathol. Anatomie Bd. VI. No. 8. S. 305.
80. Dies., Neuer Beitrag zur Pathologie eines Blastomyceten. Ebenda. Bd. VI. No. 11. S. 438.
81. Dies., Weitere experimentelle Untersuchungen über einen Blastomyceten. Ebenda Bd. VII. S. 977.
83. Soudakewitsch, Recherches sur la parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'homme. Annales de l'institut Pasteur. 1892.
83. Royal Stokes and T. C. Gilchrist, The presence of an oidium in the tissues of a case of pseudolupus vulgaris. Bull. of J. Hopkins Hospital. Vol. III. No. 64.
84. H. Tokishige, Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bacteriol. und Parasitenkunde 1896. Bd. 19. S. 105.
85. Rudolf Virchow, Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über die Fettbildung im thierischen Körper und pathologische Resorption. Virchow's Archiv Bd. 1. S. 131.
86. Ders., Ueber endogene Zellenbildung beim Krebs. Virchow's Archiv Bd. 3.
87. Walker and Ruffer, On some parasitic protozoa found in cancerous tumours. Journal of pathology and bacteriology 1892.
88. Weiss, Ueber Carcinomparasitismus. Wien 1894.
89. Zopf, Zur Kenntniss der Infectionskrankheiten niederer Thiere und Pflanzen. Nowa Acta dei Kaiserl. Leop. Carol. Deutschen Akademie der Naturforscher Halle 1888. Bd. 52. No. 7.

# Verzeichniss der Abbildungen.

Figur 1. Hefen aus den Knochenherden, theils intracellulär, theils extracellulär, theils eingekapselt, theils nackt. S. 11.
Figur 2. Hefen aus den Reinculturen. S. 13.
Links nackt, rechts mit Kapseln.
Figur 3. Einzelne Hefen mit schön ausgebildeter Kapsel. S. 21.
Figur 4. Degenerationsformen der Parasiten. S. 24.
Figur 5. Schnitt durch die erkrankte Rippe. S. 26.
Figur 6. Menschliche Lunge mit Saccharomykosis. S. 27.
Figur 7. Menschliche Niere mit Saccharomykosis. S. 30.
Figur 8. Maus mit Saccharomykosis (Busse), 80 Tage nach Infection. S. 45.
Figur 9. Maus mit Saccharomykosis (Curtis), 75 Tage nach Infection. S. 89.

# Beschreibung der Tafeln.

## Tafel I.

Figur 1. Impfstelle einer vor 80 Tagen mit Saccharomyces (Busse) inficirten Maus. Oben Flächenepithel, darunter das zarte Cutisgewebe mit geringer pathologischer Vermehrung der (blauen) Kerne und massenhaften, roth gefärbten Hefen, an denen das verschiedene Verhalten gegenüber den Farben und die Grössendifferenzen deutlich hervortreten. In der blassrothen Kapsel liegt die dunkler gefärbte Hefezelle, deren Membran häufig als intensiv rothe Kreislinie zu erkennen ist. Ein Theil der Hefen, besonders die kleineren, haben noch keine Kapsel. Vergrösserung 250fach.

Figur 2. Im Gegensatz und zum Vergleich ist ein Schnitt aus dem Pseudotumor nach Infection mit Saccharomyces tumefaciens (Curtis) abgebildet. Oben quer getroffene Muskulatur des Rückens, darunter das Gewebe der Subcutis mit geringer Vermehrung der Kerne und Einlagerung zahlreicher Hefen. Dieselben sind im Allgemeinen grösser und von breiterer Kapsel umgeben als wie die Hefen in Fig. 1. Die Kapseln haben infolge der Schrumpfung eigenthümliche Sternfiguren angenommen. Vereinzelte blasse und nackte Hefen. Infectionsdauer 75 Tage. Vergrösserung 250fach.

## Tafel II.

Figur 3. Schnitt durch die Niere der an Saccharomykose 80 Tage nach der Impfung verstorbenen Maus (Tafel I, Fig. 1). Das Bindegewebe ist vermehrt und schliesst sehr grosse Hefen ein, die von einem breiten hellen Hof umgeben sind, der infolge der Schrumpfung der Kapsel entstanden, also artificiell ist. In der Mitte liegt ein stark veränderter Glomerulus mit gut entwickelten und degenerirten Hefen (Sichelfiguren). An den Harnkanälchen sieht man ebenfalls die verschiedenen Stadien der mit Verlust des Epithels einhergehenden Erkrankung. 500fache Vergrösserung.

Figur 4. Schnitt durch die Lunge derselben Maus, der die „Verhefung" des Organs veranschaulichen soll. Die sehr verschieden grossen Parasiten liegen theils in Venen, theils in den Alveolen, theils in dem sehr vermehrten interstitiellen Gewebe. Die Alveolen sind theilweise mit desquamirten Zellen angefüllt und durch die Verdickung der bindegewebigen Septa verkleinert und verzerrt.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

Fig. 1.

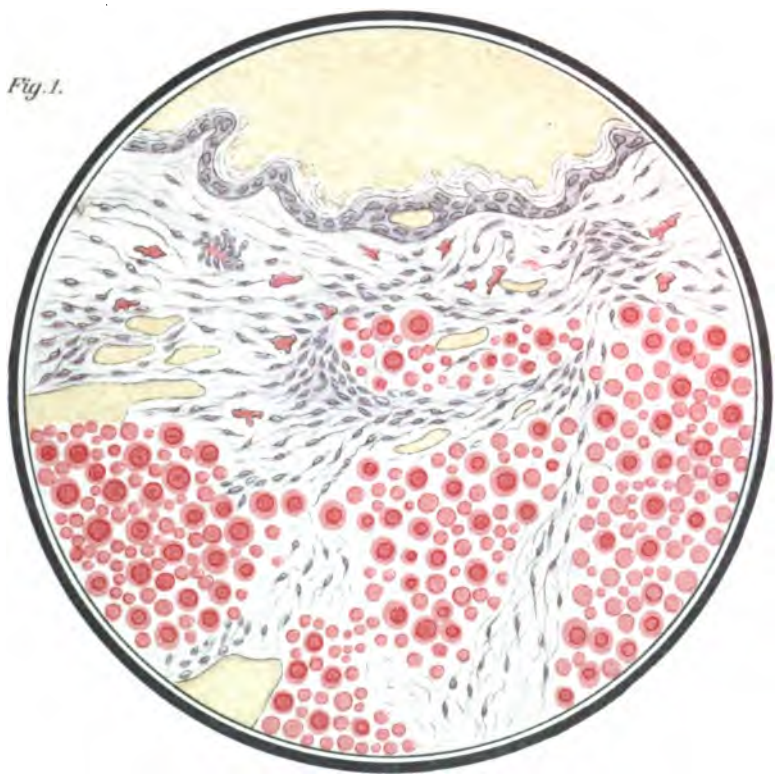
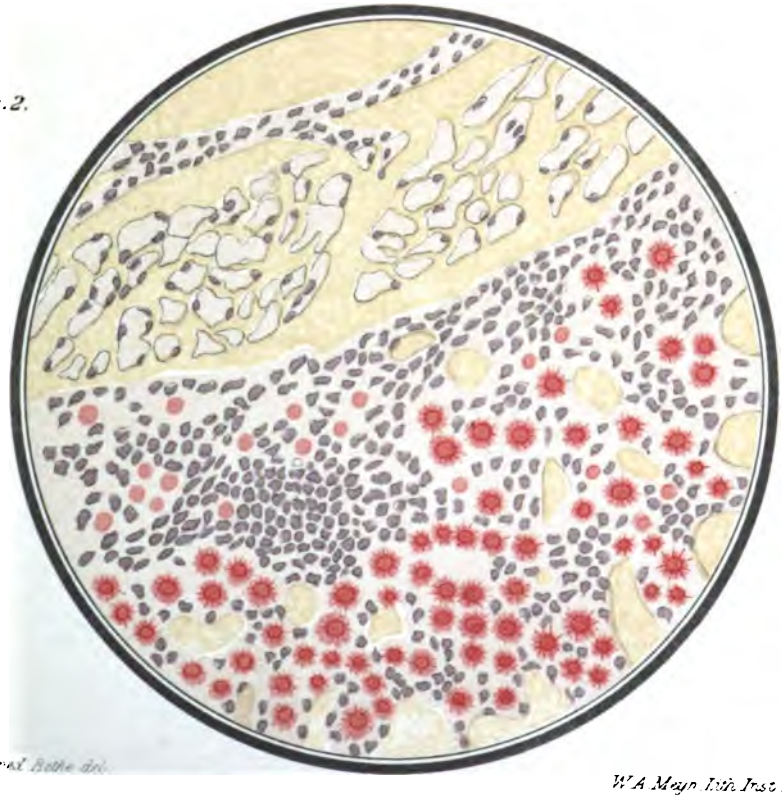
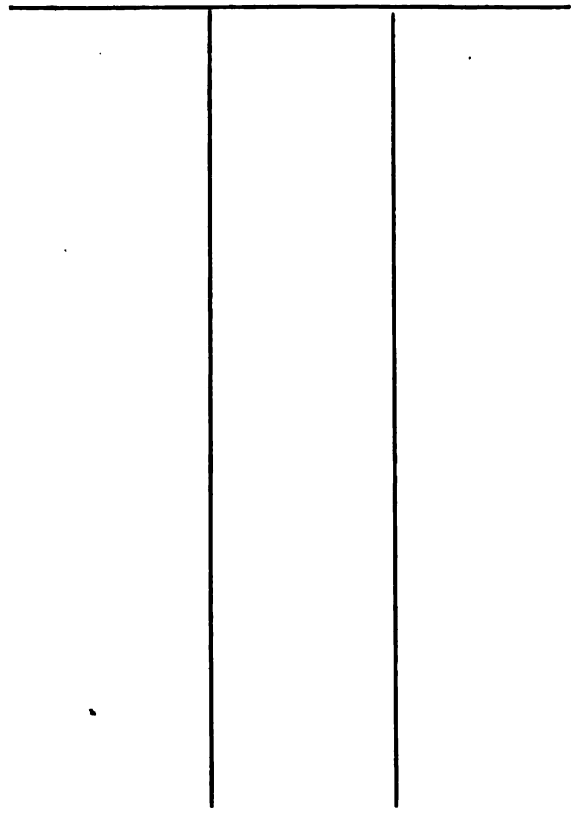
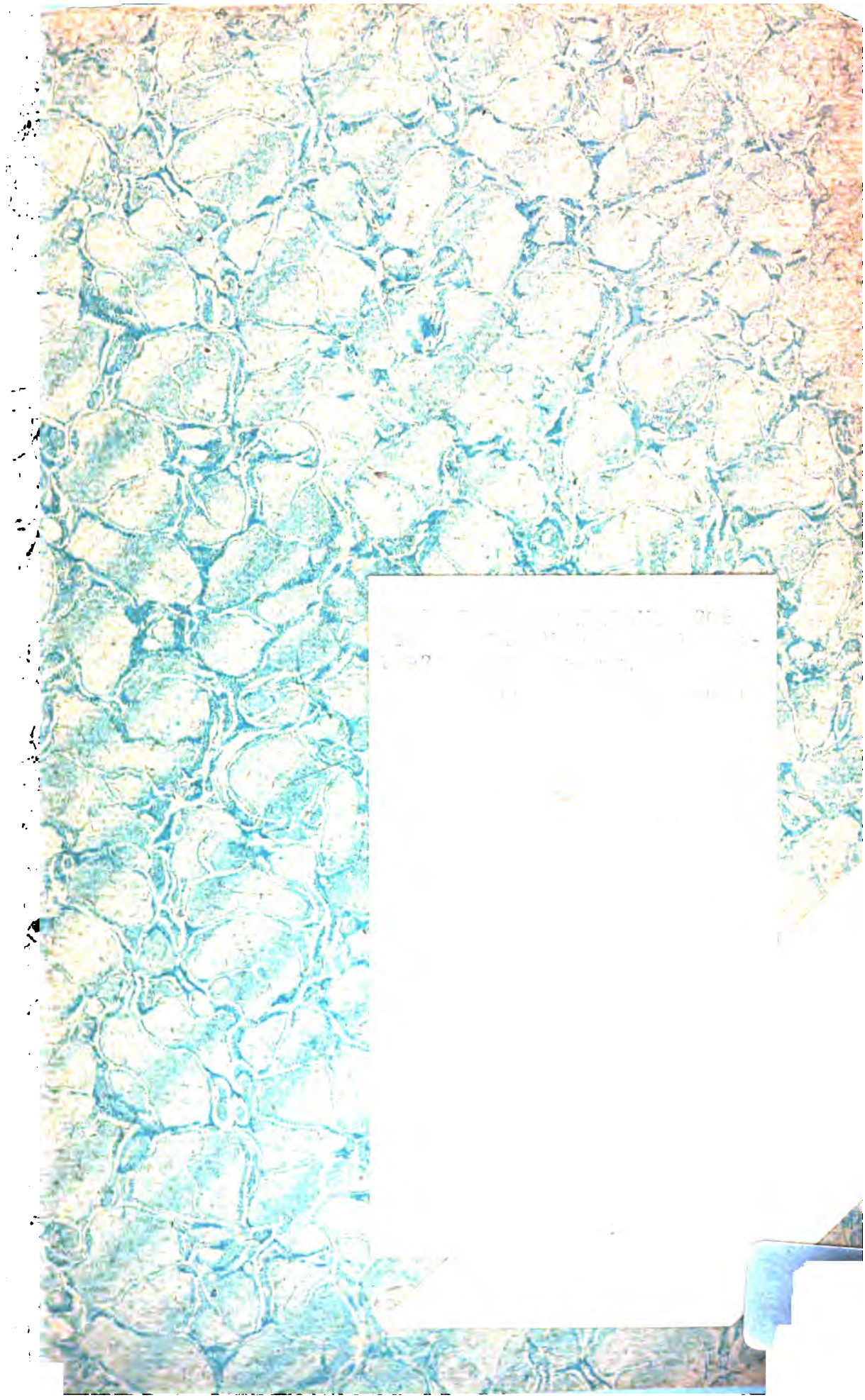


Fig. 2.



W. A. Mayn. lith. Inst. Berlin.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.